NN 8201 no 578 C

CINESUBSTITUTIE EN BROOMVERPLAATSING BIJ INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP 4-GESUBSTITUEERDE HALOGEENPYRIDINEN

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN

P. VRIJHOF

NN08201.578

547.822.5:542.944

P. VRIJHOF

CINESUBSTITUTIE EN BROOMVERPLAATSING BIJ INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP 4-GESUBSTITUEERDE HALOGEENPYRIDINEN

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE LANDBOUWWETENSCHAPPEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS,
PROF. DR. IR. H.A. LENIGER, HOOGLERAAR IN DE TECHNOLOGIE,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 8 FEBRUARI 1974 DES NAMIDDAGS OM VIER UUR
IN DE AULA VAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL
TE WAGENINGEN

H. VEENMAN & ZONEN B.V. WAGENINGEN – 1974

STELLINGEN

I

Vermeldingen over het optreden van 2,3-didehydropyridinen als intermediair bij aromatische nucleofiele substituties zijn onjuist.

H. J. DEN HERTOG en H. C. VAN DER PLAS, in A. R. KATRITZKY: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) 4, 134 (1965).
R. G. SHEPHERD en J. L. FEDRICK, idem, 153.
R. W. HOFFMANN, 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (Weinheim/Bergstr.), 280 (1967).
Dit proefschrift, hoofdstuk 3 en 4.

II

De verklaring, die door HOFFMANN wordt gegeven voor de omzetting van 3-chloorfenol door sterke basen, is aan bedenkingen onderhevig.

R. W. HOFFMANN, 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (Weinheim/Bergstr.), 21 (1967).

III

Bij de beschouwing van de door ammoniumfluoride gekatalyseerde disproportionering van 2-joodthiofeen in dimethylsulfoxide hebben GIUMANINI en SAVOIA een aannemelijke alternatieve verklaring achterwege gelaten.

A. G. GIUMANINI en D. SAVOIA, J. Org. Chem. 37, 514 (1972).
C. R. KOLDER, Proefschrift, Amsterdam (1954).

IV

ACHREMOWICZ en SYPER hebben onvoldoende aangetoond dat bij verwarming van 2-methyl-5-nitro- en 2-methyl-3-nitropyridine-N-oxyde in azijnzuuranhydride naast andere produkten resp. 3-hydroxy-2-methyl-5-nitro- en 5-hydroxy-2-methyl-3-nitropyridine en niet isomeren van deze stoffen worden gevormd.

L. ACHREMOWICZ en L. SYPER, Roczniki Chemii 46, 409 (1972).

V

De door YONEDA en medewerkers beschreven omzetting van 3-nitro-2-fenylindool in 2-fenylchinazolin-4(3H)-on behoeft niet noodzakelijk via het gegeven intermediaire benzoxazinederivaat te verlopen.

F. YONEDA, M. HIGUCHI en R. NONAKA, Tetrahedron Letters, 359 (1973).

VI

De gronden, waarop BUNNETT en ECK het E2C-mechanisme bij de eliminatie van waterstofbromide uit isopropylbromide en 2-broom-3,3-dimethylbutaan onder invloed van natriummethoxide en natriumethylmercaptide verwerpen, zijn niet overtuigend.

J. F. BUNNETT en D. L. ECK, J. Amer. Chem. Soc. 95, 1900 (1973).
P. BELTRAME, G. BIALE, D. J. LLOYD, A. J. PARKER, M. RUANE en S. WINSTEIN, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2240 (1972).

VII

Het door ILER voorgestelde model van de vlokking van silica door een kationogeen polymeer, berustend op een constante overbruggingsafstand, is te eenvoudig gesteld en strijdig met zijn eigen experimenten.

R. K. ILER, J. Colloid Interface Sci. **37**, 364 (1971).

VIII

Bij hun onderzoek naar het mechanisme van de binding van natuurlijke flavinen en flavine-analoga aan *Azotobacter* Apoflavodoxine hebben BARMAN en TOLLIN een deel van hun experimentele resultaten op inadequate wijze geïnterpreteerd.

B. G. BARMAN en G. TOLLIN, Biochemistry **11**, 4746 (1972).

IX

Dat de opleiding van de onderzoeker één van de belangrijkste doelstellingen van het aan universiteiten en hogescholen verrichte onderzoek moet zijn, wordt onvoldoende onderkend.

Zie bijv. Intermediair 9e jrg. **33**, 1 (1973).

Proefschrift van P. VRIJHOF
Wageningen, 8 februari 1974

INHOUD

1. INLEIDING 1
1.1. Literatuuroverzicht 1
1.1.1. Reacties ingeleid door additie van het nucleofiel of de base 1
1.1.1.1. Normale substitutie 1
1.1.1.2. Cinesubstitutie 2
1.1.1.3. Ringopening 2
1.1.1.4. Ringtransformatie 2
1.1.2. Reacties ingeleid door abstractie van een proton 3
1.1.2.1. Cinesubstitutie 3
1.1.2.2. Koppelingsreactie 5
1.1.2.3. Halogeenverplaatsing 5
1.1.2.4. Ringopening 6
1.1.2.5. Ringtransformatie 6
1.2. Doel en opzet van het onderzoek 7

2. UITVOERING VAN DE EXPERIMENTEN; ANALYSEMETHODEN 9
2.1. Reacties met kaliumamide 9
2.1.1. Uitvoering van de reacties in vloeibare ammoniak 9
2.1.2. Uitvoering van de reacties in mengsels van vloeibare ammoniak en ether . 9
2.2. Opwerking van de reactiemengsels 10
2.3. Analyse van de reactiemengsels 10
2.4. Identificatie van de reactieprodukten 10

3. INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP 3-BROOM-4-ETHOXYPYRIDINE EN 3-BROOM-2,4-DIËTHOXYPYRIDINE 12
3.1. Inleiding 12
3.2. Resultaten 15
3.2.1. Inwerking van kaliumamide op 3-broom-4-ethoxypyridine (20) 15
3.2.2. Inwerking van kaliumamide op 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37). 17
3.3. Discussie 17
3.3.1. Inleiding 17
3.3.2. Broomverplaatsing 18
3.3.2.1. Migratie bij de reactie van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) 18
3.3.2.2. Migratie bij de reactie van 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) 20
3.3.3. Debromering 20
3.3.4. Het eliminatie-additie-mechanisme 22
3.3.5. Het abnormale-additie-eliminatie-mechanisme 24
3.3.5.1. Inleiding 24
3.3.5.2. Bij inwerking van kaliumamide op 3-broom-4-ethoxypyridine (20) 26
3.3.5.3. Bij inwerking van kaliumamide op 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) . . . 28
3.4. Conclusies 28
3.5. Experimenteel gedeelte 29
3.5.1. Amineringen van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) 29
3.5.1.1. Uitvoering 29
3.5.1.2. Analyses 29
3.5.1.2.1. Gaschromatografische analyses 29
3.5.1.2.2. Dunnelaag-chromatografie 30
3.5.1.2.3. Identificatie van de reactieprodukten 30
3.5.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 31
3.5.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 31

3.5.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen 31
3.5.2. Amineringen van 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) 32
3.5.2.1. Uitvoering 32
3.5.2.2. Analyses 32
3.5.2.2.1. Gaschromatografische analyses 32
3.5.2.2.2. Dunnelaag-chromatografie 32
3.5.2.2.3. Identificatie van de reactieprodukten 33
3.5.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 33
3.5.2.3.1. Bereiding uitgangsstof 33
3.5.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen 33

4. INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP VERSCHILLENDE 4-GESUBSTITUEERDE 3-HALOGEENPYRIDINEN 34
4.1. Inleiding 34
4.2. Reacties van 3-halogeen-4-ethoxypyridinen 35
4.2.1. Resultaten 35
4.2.2. Discussie 36
4.2.2.1. De aminering van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) 36
4.2.2.2. De aminering van 3-jood-4-ethoxypyridine (90) 38
4.3. Reacties van 3-halogeen-4-piperidinopyridinen 39
4.3.1. Resultaten 39
4.3.2. Discussie 39
4.3.2.1. De aminering van 3-chloor-4-piperidinopyridine (91) 39
4.3.2.2. De aminering van 3-broom-4-piperidinopyridine (88) 40
4.3.2.3. De aminering van 3-jood-4-piperidinopyridine (92) 43
4.4. Reacties van 3-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (93) 44
4.4.1. Resultaten 44
4.4.2. Discussie 45
4.5. Reacties van 3-broom-4-cyaanpyridine (94) 46
4.5.1. Resultaten 46
4.5.2. Discussie 46
4.6. Samenvattingen en conclusies 48
4.6.1. Afsplitsing van een proton als inleidende stap 48
4.6.2. Afsplitsing van een positief halogeenion 49
4.6.3. Vorming van een anionisch σ-complex als inleidende stap 49
4.7. Experimenteel gedeelte 50
4.7.1. Amineringen van 3-halogeen-4-ethoxypyridinen 50
4.7.1.1. Uitvoering 50
4.7.1.2. Analyses 50
4.7.1.2.1. Chromatografische analyses 50
4.7.1.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 51
4.7.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 51
4.7.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 51
4.7.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen 51
4.7.2. Amineringen van 3-halogeen-4-piperidinopyridinen 51
4.7.2.1. Uitvoering 51
4.7.2.2. Analyses 52
4.7.2.2.1. Chromatografische analyses 52
4.7.2.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 52
4.7.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 53
4.7.2.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 53
4.7.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen 53
4.7.3. Amineringen van 3-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (93) 53
4.7.3.1. Uitvoering 53
4.7.3.2. Analyses 54

4.7.3.2.1. Chromatografische analyses 54
4.7.3.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 54
4.7.3.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 54
4.7.3.3.1. Bereiding uitgangsstof 54
4.7.3.3.2. Bereiding referentieverbindingen 55
4.7.4. Amineringen van 3-broom-4-cyaanpyridine (94) 55
4.7.4.1. Uitvoering 55
4.7.4.2. Analyses 56
4.7.4.2.1. Chromatografische analyses 56
4.7.4.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 56
4.7.4.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 56
4.7.4.3.1. Bereiding uitgangsstof 56
4.7.4.3.2. Bereiding referentieverbindingen 57

5. BROOMVERPLAATSING BIJ INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP ENIGE DIBROOM-, TRIBROOM- EN BROOM-CHLOORDERIVATEN VAN 4-ETHOXYPIRIDINE 58
5.1. Inleiding 58
5.2. Resultaten 60
5.2.1. Reacties van de dibroom-4-ethoxypyridinen 60
5.2.2. Reacties van de tribroom-4-ethoxypyridinen 61
5.2.3. Reacties van 2 substraten tezamen 62
5.2.4. Reacties van enige broom-chloor-4-ethoxypyridinen 63
5.2.4.1. Met het chlooratoom op een α-plaats 63
5.2.4.2. Met het chlooratoom op een β-plaats 64
5.3. Mechanismen van de broommigraties. 65
5.3.1. Algemene opmerkingen 65
5.3.1.1. Broommigratie via een didehydroverbinding 65
5.3.1.2. Broommigratie door overdracht van een bromoniumion 66
5.3.1.3. Broommigratie volgens een 1,2-shift 67
5.3.2. Mechanismen van de onderzochte omzettingen 67
5.3.2.1. Mechanismen voor de omzetting van 2,3- (42) en 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) 68
5.3.2.2. Mechanismen voor de omzetting van 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) . 71
5.3.2.3. Mechanismen voor de omzetting van 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) 73
5.3.2.4. Mechanismen voor de omzetting van de broom-chloor-4-ethoxypyridinen . 74
5.3.2.4.1. Van 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) 74
5.3.2.4.2. Van 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) 74
5.3.2.4.3. Van 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) 75
5.4. Conclusies 76
5.5. Experimenteel gedeelte 78
5.5.1. Inwerking van kaliumamide op de dibroom- en tribroom-4-ethoxypyridinen 78
5.5.1.1. Uitvoering 78
5.5.1.2. Analyses 78
5.5.1.2.1. Chromatografische analyses 78
5.5.1.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 79
5.5.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 79
5.5.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 79
5.5.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen 79
5.5.2. Inwerking van kaliumamide op een mengsel van 2 substraten 80
5.5.2.1. Uitvoering 80
5.5.2.2. Analyses 80
5.5.2.2.1. Chromatografische analyses 80
5.5.2.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 80

5.5.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 80
5.5.2.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 80
5.5.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen 81
5.5.3. Inwerking van kaliumamide op de broom-chloor-4-ethoxypyridinen 81
5.5.3.1. Uitvoering 81
5.5.3.2. Analyses 81
5.5.3.2.1. Chromatografische analyses 81
5.5.3.2.2. Identificatie van de reactieprodukten 82
5.5.3.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen 83
5.5.3.3.1. Bereiding uitgangsstoffen 83
5.5.3.3.2. Bereiding referentieverbindingen 83

6. SUMMARY 84

7. LITERATUUR 87

1. INLEIDING

Sinds het onderzoek van ROBERTS en HUISGEN in de vijftiger jaren, ingesteld naar de reactiviteit van halogeenbenzenen met sterk basische of nucleofiele reagentia, is de inwerking onderzocht van genoemde reagentia op een groot aantal halogeenarenen (ROBERTS e.a., 1953, 1956; HUISGEN en RIST, 1954, 1955) en halogeenhetarenen (DEN HERTOG en VAN DER PLAS, 1965, 1969; KAUFFMANN, 1965; KAUFFMANN en WIRTHWEIN, 1971). Vooral bij de halogeenderivaten van aromatische heterocyclische verbindingen met één of meer stikstofatomen in de kern is een grote verscheidenheid in reactiviteit waargenomen.

Halogeenpyridinen bleken, al naar de aard van het halogeen, de plaats in het molecuul of de aanwezigheid van één of meer substituenten naast het halogeen, in sterk basisch milieu te worden omgezet volgens een aantal reactietypen, die worden omschreven als normale substitutie, cinesubstitutie, koppelingsreactie, halogeenverplaatsing, ringopening en ringtransformatie. De reactietypen zullen in deze inleiding in het kort worden besproken.

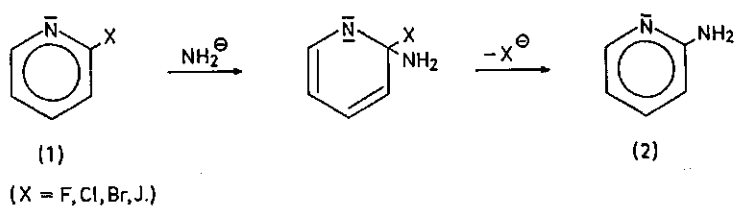
De indeling ervan kan worden gemaakt op grond van de rol, die de base bij deze reacties speelt, nl. reacties die worden ingeleid door abstractie van een proton van de pyridinering of de substituent en reacties die worden ingeleid door additie van het reagens aan het substraat (soms voorafgegaan door protonabstractie).

1.1. LITERATUUROVERZICHT

1.1.1. *Reacties ingeleid door additie van het nucleofiel of de base*

1.1.1.1. Normale substitutie

Door inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak ontstaat uit de 2-halogeenpyridinen (1) het normale substitutieprodukt 2-aminopyridine (2) (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961). Deze reactie wordt verklaard door aan te nemen dat het amide-ion aanvalt op C-2, gevolgd door afsplitsing van het halogenide-ion (S_NAr_2- of AE-mechanisme).

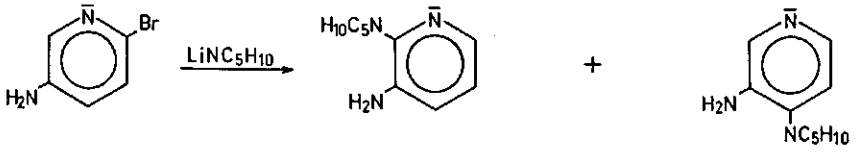


SCHEMA 1

1.1.1.2. Cinesubstitutie

Het systeem lithiumpiperidide en piperidine in ether wordt geacht sterk basische en nucleofiele eigenschappen te bezitten. Recente onderzoekingen in het laboratorium voor Organische Chemie te Wageningen hebben dit bevestigd.

Bij reactie van 5-amino-2-broompyridine (3) met lithiumpiperidide en piperidine in ether ontstaat, ondanks de in dit systeem gedeprotoneerde substituent, een mengsel van 3-amino-2-piperidinopyridine (4) en 3-amino-4-piperidinopyridine (5) (VAN DER LANS e.a., 1971).



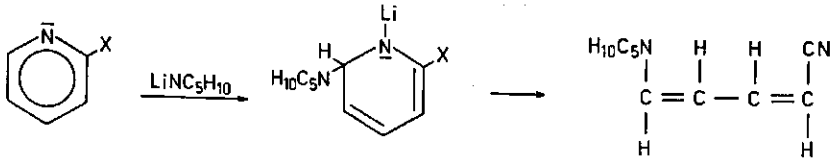
(3) (4) (5)

SCHEMA 2

Soortgelijke substituties worden gevonden bij de omzettingen van 3-broom-4-hydroxypyridine (78) door kaliumamide in vloeibare ammoniak in 2-amino-4-hydroxypyridine (79) (ROELFSEMA, 1972) en van 3-amino-4-broomchinoline door hetzelfde reagens in 2,3-diaminochinoline (DEN HERTOG en BUURMAN, 1972a). Deze omzettingen vinden plaats via het z.g. abnormale-additie-eliminatie-mechanisme (AE_a).

1.1.1.3. Ringopening

Bij inwerking van lithiumpiperidide op 2-halogeenpyridinen (1) wordt de heterocyclische ring geopend onder vorming van de stereoisomere 1-cyaan-4-piperidino-1,3-butadiënen (7), waarvan er een viertal mogelijk zijn (VAN DER LANS e.a., 1971).

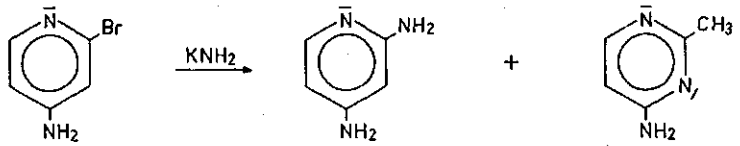


(1) (6) (7)

SCHEMA 3

1.1.1.4. Ringtransformatie

4-Amino-2-broompyridine (8) wordt door kaliumamide in vloeibare ammoniak behalve in 2,4-diaminopyridine (9) voor een deel omgezet in 4-amino-2-methylpyrimidine (10); een omzetting die wordt ingeleid door aanval van het amide-ion op C-4, gevolgd door bandbreuk tussen C-3 en C-4 (STREEF en DEN HERTOG, 1966).



(8) (9) (10)

SCHEMA 4

Deze ringopening en -sluiting van de gevormde ketenverbinding tot een nieuw ringsysteem treedt ook op bij de reactie van 2,6-dibroompyridine (11) met kaliumamide. Daarbij ontstaat ook 4-amino-2-methylpyrimidine (10) als gevolg van substitutie van broom door de aminogroep in het open-keten intermediair (DEN HERTOG e.a., 1966).

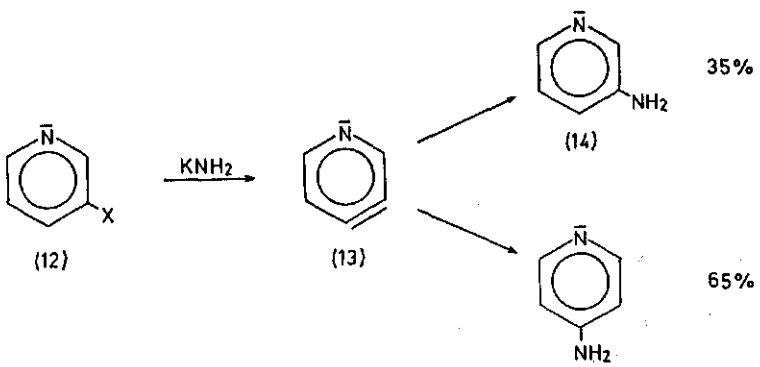
(11) (10)

SCHEMA 5

1.1.2. *Reacties ingeleid door abstractie van een proton*

1.1.2.1. Cinesubstitutie

Vele cinesubstituties, die worden ingeleid door abstractie van een proton, verlopen via een intermediaire didehydroverbinding. 3-Chloor-, 3-broom- en 3-joodpyridine (12) worden door kaliumamide in vloeibare ammoniak omgezet in mengsels van 3-amino- (14) en 4-aminopyridine (15) via het intermediaire 3,4-didehydropyridine (13) (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961).

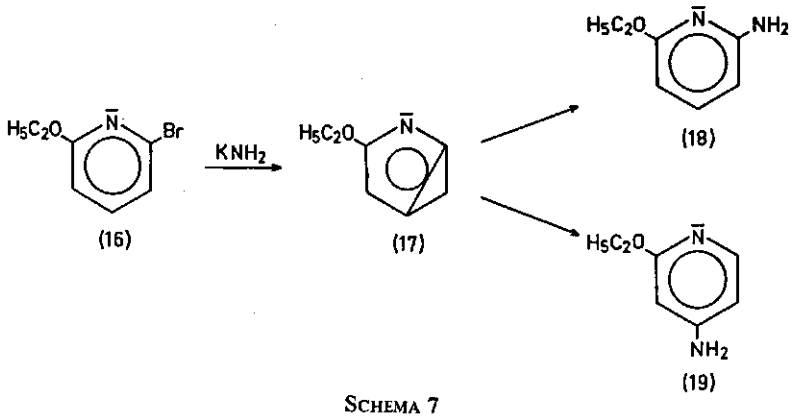


(12) (13) (14) (15)

(X=Cl, Br, J)

SCHEMA 6

Naast reacties die verlopen via een didehydroverbinding, waarbij de 'extra-binding' is gelokaliseerd tussen twee naast elkaar gelegen koolstofatomen, zijn meer recent ook aanwijzingen verkregen voor een *meta*-didehydroverbinding als intermediair. Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 2-broom-6-ethoxypyridine (16), ontstaat een mengsel van 2- en 4-amino-6-ethoxypyridine ((18) en (19)), waarschijnlijk via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (17) (BOER en DEN HERTOG, 1969; BOER, 1973).



SCHEMA 7

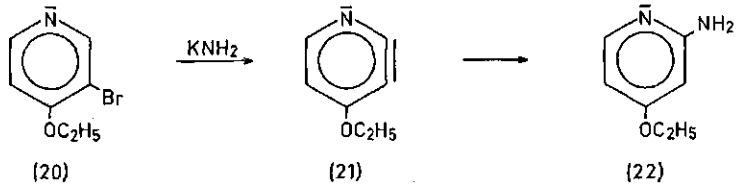
Naast de twee genoemde kunnen theoretisch nog vier andere didehydroverbindingen van het pyridine afgeleid worden gedacht. Recent zijn de elektronenstructuren en de totale energie-inhoud van de zes isomere didehydropyridinen berekend m.b.v. de EHT-methode. De resultaten zijn opgenomen in onderstaande tabel (ADAM e.a., 1969).

	E (eV)	Opsplitsing* ΔE (eV)
3,4-didehydropyridine	−500,23	1,63
2,4-didehydropyridine	−500,13	1,33
2,5-didehydropyridine	−500,05	1,43
2,3-didehydropyridine	−499,77	0,86
3,5-didehydropyridine	−499,72	0,69
2,6-didehydropyridine	−498,88	0,04

* Energieverschil tussen de 'bonding' en 'anti-bonding orbital', verkregen door lineaire combinatie van de 2 orbitalen die ontstaan na verwijdering van de 2 waterstofatomen.

Het al dan niet voorkomen van de vier laatstvermelde didehydroverbindingen is nog in studie.

De vorming van een 2,3-didehydropyridinederivaat (21) werd voor het eerst gepostuleerd ter verklaring van het ontstaan van 2-amino-4-ethoxypyridine (22) uit 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en kaliumamide in vloeibare ammoniak (PIETERSE en DEN HERTOG, 1962).

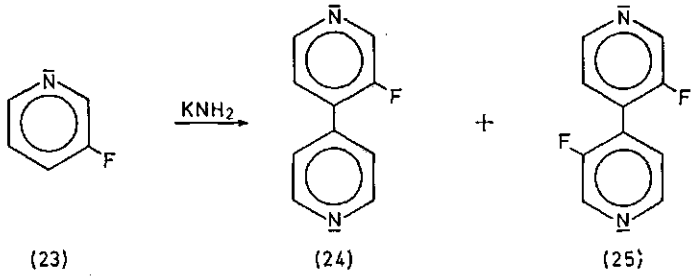


SCHEMA 8

Het 2,6-didehydropyridine is als intermediair naar voren gebracht bij de omzetting van 2-halogeenpyridinen (1) met lithiumpiperidide en piperidine in ether (KAUFFMANN, 1965; KAUFFMANN en WIRTHWEIN, 1971). Deze hypothese is inmiddels door andere onderzoekers verworpen (VAN DER LANS e.a., 1971; VAN DER LANS, 1973).

1.1.2.2. Koppelingsreactie

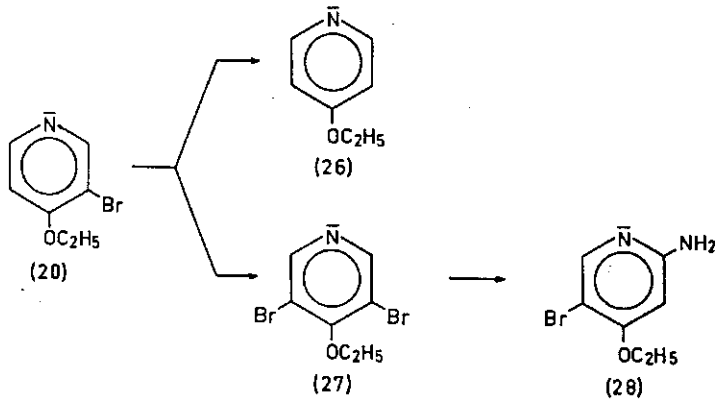
Bij de reactie van 3-fluorpyridine (23) met kaliumamide in vloeibare ammoniak wordt in eerste instantie het proton van C-4 geabstraheerd. Anders dan bij 3-chloor-, 3-broom- en 3-joodpyridine (12) wordt hier het halogenide-ion niet afgesplitst, maar het 3-fluorpyridyl-4-anion reageert met een molecuul 3-fluorpyridine (23) waarbij fluorderivaten van 4-(4'-pyridyl)pyridine ontstaan ((24) en (25); MARTENS e.a., 1964).



SCHEMA 9

1.1.2.3. Halogeenverplaatsing

Dit reactietype is bij de derivaten van halogeenpyridinen voor het eerst ontdekt bij de aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (20), waarbij naast het cinesubstitutieprodukt 2-amino-4-ethoxypyridine (22) ook 4-ethoxypyridine (26) en 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) ontstaan. Laatstgenoemde verbinding reageert echter snel door tot 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) (Schema 10; PIETERSE en DEN HERTOG, 1962).

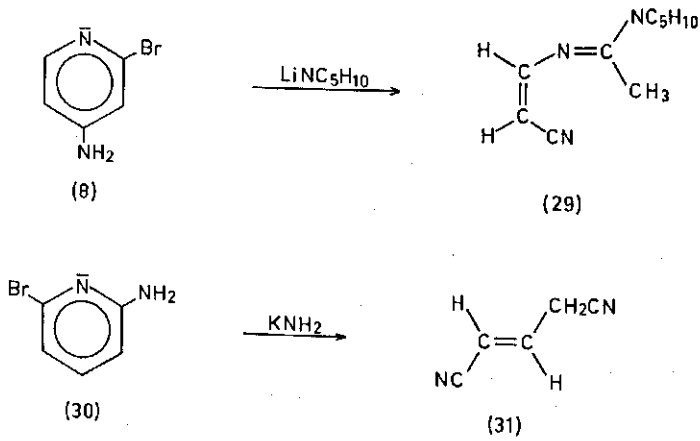


SCHEMA 10

1.1.2.4. Ringopening

Het hoofdprodukt van de reactie van 4-amino-2-broompyridine (8) met lithiumpiperidide en piperidine in ether is 1-cyaan-4-piperidino-3-aza-1,3-pentadieen (29). Deze verbinding ontstaat na afsplitsing van waterstofbromide en verbreking van de binding tussen C-3 en C-4 (VAN DER LANS e.a., 1971).

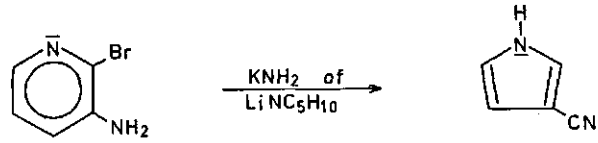
2-Amino-6-broompyridine (30) gaat bij behandeling met kaliumamide over in 1,3-dicyaanpropeen (31) (STREEF en DEN HERTOG, 1968).



SCHEMA 11

1.1.2.5. Ringtransformatie

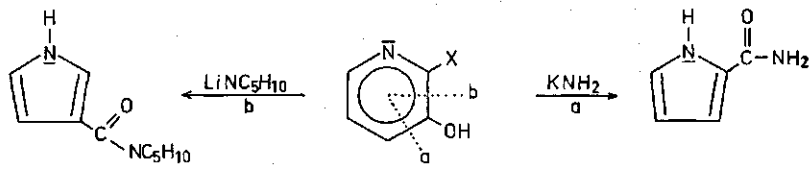
Uit 3-amino-2-broompyridine (32) ontstaat met kaliumamide of lithiumpiperidide 3-cyaanpyrrool (33). Aangenomen wordt dat na abstractie van een proton van de aminogroep van het substraat, onder afsplitsing van waterstofbromide de ring open gaat en dat de keten zich dan weer sluit tot het pyrroolderivaat (DEN HERTOG e.a., 1966; VAN DER LANS e.a., 1971).



(32) (33)

SCHEMA 12

Bij de inwerking van sterke basen op 2-halogeen-3-hydroxypyridinen (34) ondergaan ook deze verbindingen, al dan niet naast een substitutiereactie, ringcontracties. In de reactie met kaliumamide, waarin een carbonamidegroep aan C-2 van de pyrroolkern terechtkomt, wordt dan in de pyridinekern de C-3–C-4 binding verbroken (a); bij de reactie met lithiumpiperidide de C-2–C-3 binding (b) (ROELFSEMA en DEN HERTOG, 1967; ROELFSEMA, 1972).



(35) (34) (36)

SCHEMA 13

1.2. DOEL EN OPZET VAN HET ONDERZOEK

Na de in de inleiding gegeven voorbeelden zal het duidelijk zijn dat de indeling van de verschillende typen reacties van halogeenpyridinen met sterke basen moeilijk te begrenzen is. Dit geldt echter niet voor de ringopeningen en ringtransformaties, waar vergelijking van de structuur van de uitgangsstof en de produkten een eenduidige indeling mogelijk maakt. Het optreden van normale substitutie, cinesubstitutie of halogeenverplaatsing, gevolgd door een snelle substitutie is vaak moeilijk te onderscheiden.

In dit proefschrift wordt nu een onderzoek beschreven naar de reacties van 4-gesubstitueerde halogeenpyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak al dan niet verdund met ether, waarbij getracht is het mechanisme van de optredende reacties, die zo te zien tot verschillende reactietypen zouden kunnen behoren, zo goed mogelijk op te helderen. In het verleden is bijv. de vorming van de reactieprodukten van de 4-gesubstitueerde 3-broompyridinen verklaard door aan te nemen dat 4-gesubstitueerde 2,3-didehydropyridinen als intermediair voorkomen (PIETERSE en DEN HERTOG, 1962; MARTENS, 1966), zonder cinesubstituties via een AE_a-mechanisme (zie 1.1.1.2.), broomverplaatsingen of eventueel reacties via een 4-gesubstitueerd 2,5-didehydropyridinederivaat in de beschouwingen te betrekken. Volgens de berekeningen van ADAM e.a. (1969) is

2,5-didehydropyridine zelfs stabieler dan 2,3-didehydropyridine (zie 1.1.2.1.).

In eerste instantie werden enkele reacties van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) met kaliumamide, die reeds werden beschreven door PIETERSE en DEN HERTOG (1962), nader onderzocht (hoofdstuk 3).

Vervolgens werden de amineringen van enkele 4-gesubstitueerde 3-halogeenpyridinen bestudeerd, waarbij de substituent aan C-4 achtereenvolgens de ethoxy-, de piperidino-, de 4'-pyridyl- en de cyaangroep is. In tegenstelling tot 3-broom-4-ethoxypyridine (20), waaruit alleen het 2-aminoderivaat als substitutieprodukt ontstaat, gaat zoals reeds werd aangetoond door MARTENS (1966) 3-broom-4-piperidinopyridine zowel in het 2-amino- als het 3-aminoderivaat over; een reden om ook 4-piperidinoderivaten in het onderzoek te betrekken (hoofdstuk 4).

Vervolgens wordt het onderzoek beschreven, dat werd ingesteld om de broomverplaatsing bij de kaliumamidereacties van dibroom-, tribroom- en broom-chloor-4-ethoxypyridinederivaten te bestuderen, ten einde daarvoor een mechanisme op te stellen (hoofdstuk 5).

De hier genoemde hoofdstukken worden voorafgegaan door een beschrijving van de uitvoering der reacties en de toegepaste analysemethoden (hoofdstuk 2). Na hoofdstuk 5 is een samenvatting in het Engels opgenomen.

2. UITVOERING VAN DE EXPERIMENTEN; ANALYSEMETHODEN

2.1. Reacties met kaliumamide

2.1.1. *Uitvoering van de reacties in vloeibare ammoniak*

De reacties van de halogeenpyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak werden uitgevoerd in een driehalskolf, die voorzien was van een gasinleidbuis met kraan, een druppeltrechter en een spiraalkoeler, welke met een mengsel van vast koolzuur en aceton beneden –33° kon worden gehouden. Op de koeler bevond zich een droogbuisje gevuld met kaliumhydroxide. Indien de reactie bij –33° (het kookpunt van ammoniak) werd uitgevoerd, werd de inhoud van de kolf magnetisch geroerd. Bij de reacties, uitgevoerd bij een temperatuur beneden –33°, werd een mechanische roerder met kwikslot gebruikt.

In de kolf werd de gewenste hoeveelheid, met kaliumhydroxide gedroogde, ammoniak gecondenseerd, vervolgens ijzer(III)nitraat (5 mg/mmol substraat) in de ammoniak gebracht en daarna onder roeren de benodigde hoeveelheid kalium in kleine stukjes toegevoegd. Bij de meeste experimenten werden op 1 equivalent substraat 4 equivalenten kalium gebruikt, terwijl de kaliumamideconcentratie nogal eens werd gevarieerd. Een reactietemperatuur beneden –33° werd ingesteld met een koolzuur-aceton-mengsel in een Dewarvat, waarin het reactievat vanaf het gewenste moment geplaatst kon worden. Een half uur nadat het laatste stukje kalium was omgezet werd het pyridinederivaat, opgelost in een hoeveelheid absolute ether, die overeenkwam met 1/10 deel van het volume van de vloeibare ammoniak, of als vaste stof toegevoegd. De reactie werd gestopt door het toevoegen van 1,5 equivalent ammoniumnitraat per equivalent kaliumamide. Daarna werd de ammoniak afgedampt.

2.1.2. *Uitvoering van de reacties in mengsels van vloeibare ammoniak en ether*

De ammoniak werd op de hierboven beschreven wijze gecondenseerd en het kalium opgelost. Vervolgens werd een bepaalde hoeveelheid absolute ether d.m.v. de druppeltrechter langzaam toegevoegd aan de kaliumamideoplossing. Gedurende dit toevoegen werd het mengsel krachtig geroerd, opdat het kaliumamide niet zou neerslaan op de glaswand, maar als fijn verdeelde vaste stof in de oplossing zou blijven zweven. Met het oog hierop werd ook de reactietemperatuur pas ingesteld als de totale hoeveelheid ether was toegevoegd. De reacties werden gestopt met fijnverdeeld ammoniumnitraat en door, na verwijderen van het koelbad, voorzichtig enkele druppels water toe te voegen om eventueel nog aanwezig kaliumamide te ontleden.

2.2. Opwerking van de reactiemengsels

Na verdampen van de ammoniak van de volgens 2.1.1. uitgevoerde reacties werd het residu in de rondbodem enige malen met kokende ether geëxtraheerd. Vervolgens werd aan het residu 20% kaliumhydroxideoplossing toegevoegd en enige tijd met ether geperforeerd. De gecombineerde etherextracten werden gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat; na afdestilleren van de ether aan een 30 cm Vigreuxopzet werd een ruw reactieprodukt verkregen.

De etheroplossing die aanwezig was in de kolf van de in 2.1.2. beschreven reacties werd verzameld. Het residu werd na oplossen in 20% kaliloog eveneens geperforeerd met ether.

2.3. Analyse van de reactiemengsels

Van het ruwe reactieprodukt werd ter analyse een gedeelte opgelost in zo weinig mogelijk absolute ethanol. De kwalitatieve samenstelling van deze oplossing werd onderzocht met behulp van g.l.c.- en d.l.c.-analyse. De componenten van het reactieprodukt werden zo mogelijk geïsoleerd en geïdentificeerd. Hierbij werd vaak gebruik gemaakt van kolomchromatografie of preparatieve d.l.c.-scheidingen. Voor details over de isolatie en identificatie wordt naar de experimentele gedeelten van de hoofdstukken 3–5 verwezen. Als voldoende gegevens bekend waren werd tenslotte een kwantitatieve g.l.c.-analyse volgens de 'marker'-methode uitgevoerd (Keulemans, 1959).

De g.l.c.-apparatuur met vlamionisatordetectie was afkomstig van Becker (Delft) en Hewlett-Packard. De gebruikte kolommen worden vermeld in tabel 1. De kolommen zijn vervaardigd van koper (t/m 216) of van roestvrij staal (241–243).

De d.l.c.-analyses werden uitgevoerd met silicagel GF_{254} van Merck op platen 5 × 20 cm en 20 × 20 cm; de preparatieve scheidingen met silicagel PF_{254} van Merck op platen 40 × 20 cm (laagdikte 2 mm). Voor kolomchromatografie werd silicagel van Woelm gebruikt, waarbij de gewenste activiteit werd ingesteld door het adsorbens een bepaalde gewichtshoeveelheid water op te laten nemen.

2.4. Identificatie van de reactieprodukten

Na een voorlopige identificatie op grond van de retentietijd bij g.l.c.-analyse werden de producten geïsoleerd en de structuur met zekerheid vastgesteld door mengsmeltpuntsbepaling, i.r.-, p.m.r.- en massapectrometrie, meestal door vergelijking met authentieke preparaten.

De opgegeven ongecorrigeerde smeltpunten zijn bepaald met een smeltpuntsmicroscoop. De i.r.-spectra werden opgenomen met een Perkin-Elmer spectrofotometer, model 237 of een Hitachi spectrofotometer, model EPI-G3, de

p.m.r.-spectra op een JEOL spectrometer, model JNM C-60-H, waarbij tetramethylsilaan ($\tau = 10$) als interne standaard werd gebruikt, terwijl de massaspectra zijn gemeten met de massaspectrometer AEI, model MS 902.

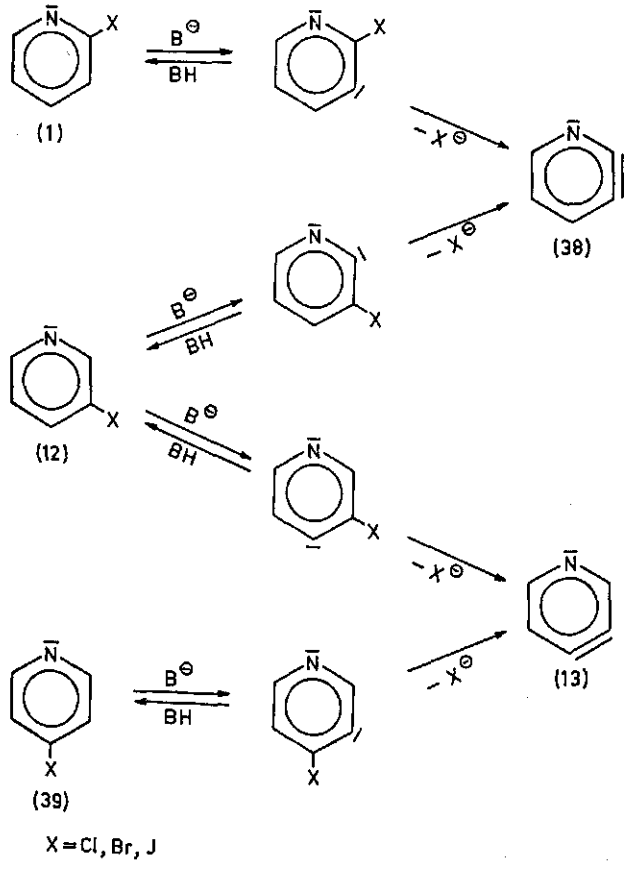
TABEL 1. G.L.C.-kolommen

kolom-nummer	lengte (cm)	inw. diam. (mm)	vulling	gewichtsverhouding
K 107	200	4	10,0 g chromosorb (60–80) met soda en versamid 900	100:7:10
K 130	100	3	2,9 g chromosorb (60–80) met soda en versamid 900	100:8:10
K 132	200	4	8,0 g chromosorb (60–80) met soda, carbowax en mannitol	100:8:7:8
K 134	90	3	2,2 g chromosorb (60–80) met soda en apiezon L	100:5:20
K 196	100	3	2,4 g chromosorb (60–80) met soda en polyfenylether 6-ring	100:7:20
K 198	200	3	2,4 g chromosorb (60–80) met KOH en polyfenylether 6-ring	100:7:20
K 204	200	3	5,2 g chromosorb (60–80) met KOH en triton-x-305	100:10:20
K 208	100	3	2,1 g diatoport S (60–80) met FFAP	100:20
K 216	100	3	4,3 g anakrom SD (70–80) met OV-17	100:20
K 241	200	2	3,9 g anakrom SD (80–90) met apiezon L	100:10
K 242	200	2	3,8 g anakrom SD (80–90) met OV-17	100:10
K 243	100	2	1,0 g kieselguhr (80–100) met soda en apiezon L	100:9:20

3. INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP 3-BROOM-4-ETHOXYPRIDINE EN 3-BROOM-2,4-DIËTHOXYPYRIDINE

3.1. Inleiding

Zoals in paragraaf 1.1.2.1. reeds werd vermeld zijn van pyridine 2 *ortho*-didehydroderivaten afgeleid te denken, nl. 2,3- en 3,4-didehydropyridine ((38) en (13)). Deze intermediairen zouden o.a. gevormd kunnen worden bij de reactie van halogeenpyridinen met sterke basen. Het 3,4-didehydropyridine (13) kan ontstaan uit 3- en 4-halogeenpyridinen ((12) en (39)), waarin respectievelijk op de 4- en de 3-plaats naast het halogeenatoom een waterstofatoom voorkomt, terwijl 2,3-didehydropyridine (38) theoretisch gevormd kan worden uit de 2- en 3-halogeenpyridinen ((1) en (12)).

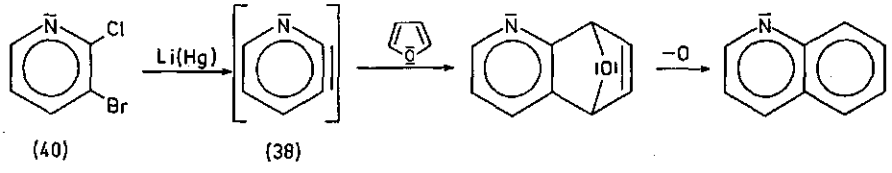


Schema 14

Uit het experiment is echter gebleken dat uit de 2- en 3-halogeenpyridinen nooit (38) ontstaat; de 2-halogeenpyridinen (1) worden omgezet volgens een additie-eliminatie-mechanisme, terwijl uit de 3-halogeenpyridinen (12) steeds 3,4-didehydropyridine (13) ontstaat (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961; ZOLTEWICZ en SMITH, 1966).

Indertijd uitgevoerde M.O.-berekeningen van de elektronenstructuren van (38) en (13) hebben tot het resultaat geleid dat (38) stabieler zou zijn dan (13) door overlapping van de didehydroband tussen C-2 en C-3 met het vrije elektronenpaar van de ringstikstof (JONES en BEVERIDGE, 1964). In de monografie van HOFFMANN (1967) wordt het feit, dat uit 3-halogeenpyridinen (12) alleen (13) ontstaat, verklaard door aan te nemen dat de kinetisch meest gunstige reactie verloopt, terwijl het thermodynamisch stabielere produkt niet wordt gevormd. Uit recente EHT-berekeningen is echter naar voren gekomen dat (13) de stabielste is in de reeks van mogelijke didehydropyridinen (ADAM e.a., 1969; verg. 1.1.2.1.). In dit verband is het nuttig op de resultaten van de reactie van pyridine met natriumamide in ND_3 bij –25° te wijzen. Uit dit experiment blijkt dat de 3 typen waterstofatomen in het ongesubstitueerde pyridinemolecuul uitwisselen met snelheden die zich verhouden als $k_{H-2}:k_{H-3}:k_{H-4} = 1:10^2:10^3$ (TUPITSYN en SEMENOVA, 1962). In (12) zal dus het proton aan C-4 in de orde van 10^3 maal zo snel worden afgesplitst als het proton aan C-2.

Aanwijzingen voor het intermediaire voorkomen van (38) zijn verkregen bij de vorming van een Diels-Alder-adduct in de reactie van 3-broom-2-chloorpyridine (40) met lithiumamalgaam (Schema 15; MARTENS en DEN HERTOG, 1964) of butyllithium (COOK en WAKEFIELD, 1969) in aanwezigheid van furan.

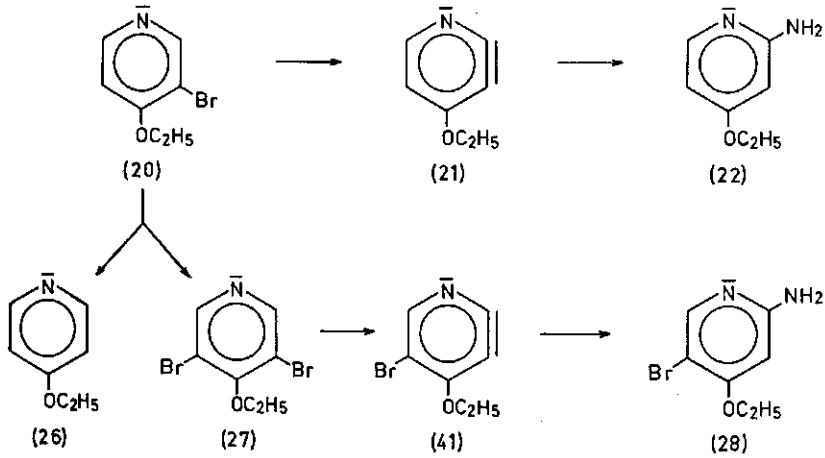


SCHEMA 15

Om een 2,3-didehydropyridinederivaat door inwerking van een base op 3-halogeenpyridinen te bereiden werden, om de concurrerende vorming van een 3,4-didehydropyridinederivaat tegen te gaan, door PIETERSE en DEN HERTOG (1962) en MARTENS (1966) 4-gesubstitueerde 2- en 3-halogeenpyridinen als substraat gekozen. De 4-gesubstitueerde 2-broomderivaten werden uitsluitend omgezet in de 2-aminoverbindingen, terwijl de 3-broomderivaten soms alleen het 4-gesubstitueerde 2-aminopyridinederivaat opleverden en in andere gevallen een mengsel van de 2- en 3-aminoverbinding.

Het amineringsprodukt van de reactie van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33° is 2-amino-4-ethoxypyridine (22). Daarnaast werden ook 4-ethoxypyridine (26) en 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) aangetoond. De vorming van deze produkten werd ver-

klaard door aan te nemen dat (22) zou ontstaan door eenzijdige additie van ammoniak aan 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (21), terwijl de andere produkten gevormd zouden worden door een intermoleculaire broomverplaatsing met (26) en 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) als reactieprodukten. Laatstgenoemde verbinding zou doorreageren via 5-broom-4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (41) tot (28) (Schema 16; PIETERSE en DEN HERTOG, 1962).



SCHEMA 16

De vorming van 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (21) wordt ook gepostuleerd als eerste stap in de reactie van 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) met lithiumamalgaam in aanwezigheid van furan (VAN DER LANS en DEN HERTOG, 1968).

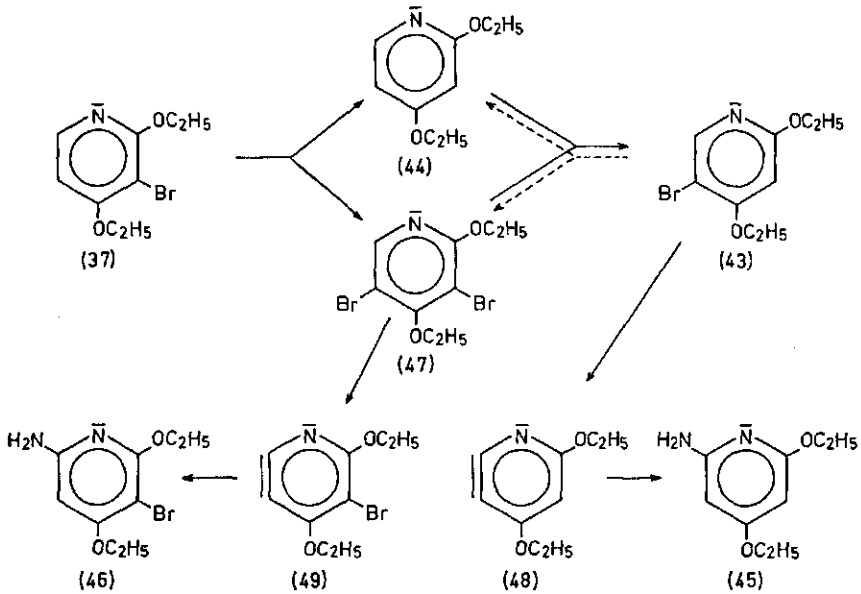
Theoretisch zijn van 4-gesubstitueerde pyridinederivaten nog andere dan 2,3-didehydroverbindingen afgeleid te denken, nl. één *meta*-, het 3,5- en één *para*-, het 2,5-didehydroderivaat.

Over *meta*- en *para*-didehydroaromaten is in de literatuur nauwelijks iets vermeld.

1,3-Didehydrobenzeen wordt gepostuleerd bij de 'flash photolysis' van benzeendiazonium-3-carboxylaat (BERRY e.a., 1965; ANDES HESS JR en SCHAAD, 1971), terwijl recent een overzichtsartikel over 1,4-didehydroaromaten is verschenen (BERGMANN, 1973). De resultaten van de stabiliteitsberekeningen van alle mogelijke didehydropyridinen zijn reeds genoemd in 1.1.2.1. (ADAM e.a., 1969). Het 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (17) wordt als intermediair aangenomen in de reactie van 2-broom-6-ethoxypyridine (16) met kaliumamide in vloeibare ammoniak (verg. 1.1.2.1.; BOER en DEN HERTOG, 1969).

Een eventuele vorming van een *meta*- of *para*-didehydroverbinding kan bestudeerd worden door basen te laten reageren met op 4 gesubstitueerde halogeenpyridinen waarin *ortho* t.o.v. het halogeenatoom geen waterstofatoom gesitueerd is, zoals bijvoorbeeld in 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37). Het is bekend dat in (37) in eerste instantie een broomatoom verhuist van de 3- naar de 5-plaats, waarbij 5-broom-2,4-diëthoxypyridine (43) ontstaat, gevolgd door

een omzetting, die analoog verloopt aan die van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Zowel uit (37) als uit (43) wordt een reactiemengsel gevormd, dat bestaat uit 2,4-diëthoxypyridine (44), 6-amino-2,4-diëthoxypyridine (45) en 6-amino-3-broom-2,4-diëthoxypyridine (46) (Schema 17; PIETERSE en DEN HERTOG, 1962).



SCHEMA 17

In dit hoofdstuk wordt nu een nader onderzoek over de reacties van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) met kaliumamide in vloeibare ammoniak beschreven.

3.2. RESULTATEN

3.2.1. *Inwerking van kaliumamide op 3-broom-4-ethoxypyridine (20)*

Uiteengezet wordt hoe door verlaging van de reactietemperatuur, wijziging in de manier van toevoegen van het substraat, toevoeging van andere stoffen, wijziging van het reactiemilieu en invoering van deuterium in het molecuul, nieuw inzicht is verkregen in het mechanisme van de omzetting van (20) door inwerking van kaliumamide. Het was reeds duidelijk geworden dat (20) volgens tenminste 2 verschillende wegen reageert: de ene leidt tot de aminering, de andere tot de debromering en broomverhuizing.

In eerste instantie werd getracht om de reactieomstandigheden zó te wijzigen dat óf de aminering óf de broomverplaatsing de belangrijkste reactie zou worden. Aangezien de snelheid van de broomverplaatsing waarschijnlijk van de

tweede orde in het substraat is, werd om de aminering op de voorgrond te brengen de reactie zo uitgevoerd dat een verdunde oplossing van het substraat in vloeibare ammoniak langzaam bij de kaliumamide in hetzelfde oplosmiddel werd gedruppeld. Tevens werden experimenten uitgevoerd, waarbij de reactietemperatuur tot –75° werd verlaagd, waarbij (20) met een mengsel van kaliumamide en kaliummethylmercaptide in vloeibare ammoniak en met kaliumamide in mengsels van vloeibare ammoniak en ether in reactie werd gebracht. Steeds werd met 4 equivalenten kaliumamide gewerkt en met een variërende concentratie. De resultaten worden vermeld in tabel 2. Gedetailleerde bespreking van de uitvoering en de structuurbewijzen van de produkten worden gegeven in het experimenteel gedeelte.

TABEL 2. Reacties van 2 mmol 3-broom-4-ethoxypyridine (20) met 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak. Reactietijd i.h.a. 10 min.

Reactieomstandigheden; werkwijze	Produkten (opbrengsten in mol. %)			
	2-amino-4-ethoxy-pyridine (22)	4-ethoxy-pyridine (26)	2-amino-5-broom-4-ethoxy-pyridine (28)	2,5-dibroom-4-ethoxy-pyridine (50)
I Gebruikelijke werkwijze bij –33°*	50–55	10–15	10–15	–
II idem bij –75°	50–55	20–25	–	15–20
III Toedruppelen van het substraat in 25 ml NH_3 bij –33°	55–60	20–25	5–10	–
IV Idem bij –75°	65–70	25–30	–	spoor
V In aanwezigheid van 6 equivalenten $KSCH_3$ bij – 33°	50–55	30–35	5–10	–
VI In 25 ml NH_3 en 25 ml ether; 1 uur bij –25°	30–35	35–40	15–20	–
VII In 5 ml NH_3 en 95 ml ether; 5 uur bij –10°	–	25–30**	–	–

* Uitgevoerd door PIETERSE; $[KNH_2] = 0.33$ mol/l
** 60% onomgezet

Vooral de analyse van de reactieprodukten van de aminering van 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) heeft inzicht verschaft over het reactieverloop. De resultaten van deze reactie zijn vermeld in tabel 3.

Het valt op dat de stofbalans van de reacties steeds zeer bevredigend is. De kleur van de oplossingen tijdens de reactie was steeds geel tot lichtbruin. In geen enkel geval werd verharsing waargenomen.

TABEL 3. De aminering van 1 mmol 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) met 4 mmol kaliumamide in 25 ml vloeibare ammoniak bij –75°. Reactietijd 5 min.

	Reactiemengsel		
	Component	Hoeveelheid*	% deuterium
3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (89,3 % D)	2(=6)-amino-6(=2)-deutero-4-ethoxypyridine (52)	50–55	78,7
	2-deutero-4-ethoxypyridine (53)	20–25	87,1
	2-deutero-3,6-dibroom-4-ethoxypyridine (54)	14–16	79,7
	uitgangsstof (51)	5	83,8

* Opbrengsten in mol. %, berekend op het substraat.

3.2.2. *Inwerking van kaliumamide op 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37)*

Na verhuizing van het broomatoom naar de 5-plaats wordt dit substraat op analoge wijze omgezet als (20) (zie 3.1.). De resultaten van een viertal reacties onder verschillende omstandigheden worden vermeld in tabel 4; de structuurbewijzen in het experimenteel gedeelte.

TABEL 4. Reacties van 2 mmol 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) met 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak. Reactietijd 5 uur.

	Produkten (opbrengsten in mol. %)			
Reactieomstandigheden	5-broom-2,4-diëthoxy-pyridine (43)	6-amino-2,4-diëthoxy-pyridine (45)	2,4-diëthoxy-pyridine (44)	6-amino-3-broom-2,4-diëthoxy-pyridine (46)
Met 4 eq. base bij –33°*	–	50	10–15	10–15
Met 1 eq. base bij –33°	70–75	5–10	5–10	2–3
Met 4 eq. base bij –75°	75–80	–	10–15	–
Met 4 eq. base en 6 eq. $KSCH_3$ bij –33°	–	50–55	25–30	5–10

* Uitgevoerd door Pieterse; $[KNH_2] = 0{,}35$ mol/l

3.3. DISCUSSIE

3.3.1. *Inleiding*

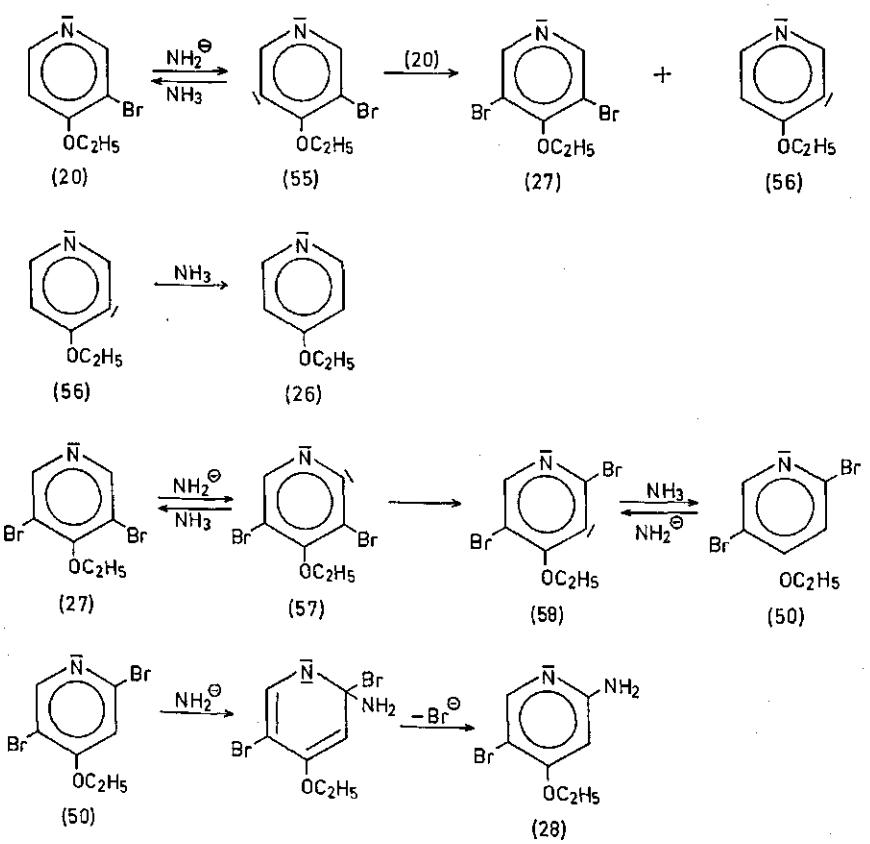
Uit de resultaten van de onderzochte reacties kan worden geconcludeerd dat zowel bij de omzetting van (20) als van (37) een aminoverbinding, ontstaan volgens een cinesubstitutie, gedebromeerd uitgangsmateriaal en een dibroomverbinding of broomaminoderivaat worden gevormd. De mechanismen voor het ontstaan van deze produkten kunnen we als volgt indelen:

1) Broomverplaatsing
2) Debromering
3) Eliminatie-additie-mechanisme
4) Abnormale-additie-eliminatie-mechanisme

3.3.2. *Broomverplaatsing*

3.3.2.1. Migratie bij de reactie van 3-broom-4-ethoxypyridine (20)

Aanwijzing voor het optreden van broomverplaatsing is verkregen uit de waarneming dat bij de reactie van (20) met kaliumamide in vloeibare ammoniak gedurende 1 min. ook een kleine hoeveelheid 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) wordt gevormd (PIETERSE en DEN HERTOG, 1962). Vergelijken we de reacties I en II in tabel 2 dan valt op dat bij –33° 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) wordt gevormd, terwijl bij –75° 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) in het reactiemengsel werd aangetoond. Op grond van deze resultaten kan worden ondersteld dat in eerste instantie (27) ontstaat, dat snel overgaat in (50) en dat vervolgens bij –33° wordt geamineerd tot (28). Deze conclusie wordt bevestigd door de waarneming dat (50) als hoofdprodukt wordt gevormd uit (27) bij behandeling met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –75° (zie hoofdstuk 5). Dergelijke broomverplaatsingen worden ook beschreven door BUNNETT en MOYER (1971) voor trihalogeenbenzenen bij inwerking van kaliumanilide in vloeibare ammoniak. De broomverplaatsing wordt ingeleid door



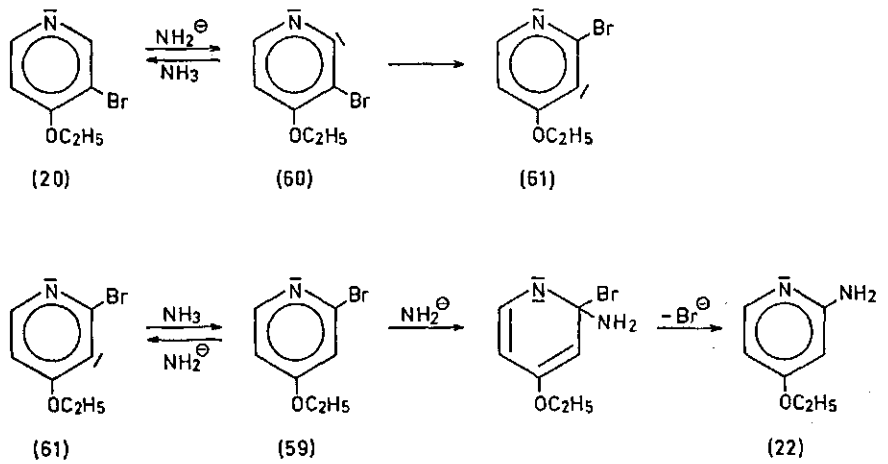
SCHEMA 18

abstractie van een proton van de ring gevolgd door een isomerisatie of de inwerking van het ontstane anion op een molecuul van het substraat.

In (20) wordt een proton geabstraheerd van C-5; het ontstane 3-broom-4-ethoxypyridyl-5-anion (55) reageert met een molecuul uitgangsmateriaal (20) door aanval van het carbanion op het broomatoom van een molecuul (20), wat resulteert in de vorming van een molecuul (27) en het 4-ethoxypyridyl-3-anion (56). Dit anion neemt snel een proton op van het oplosmiddel waardoor 4-ethoxypyridine (26) ontstaat. Door abstractie van het weliswaar weinig zure proton van C-2 gaat (27) in 3,5-dibroom-4-ethoxypyridyl-2-anion (57) over dat vervolgens isomeriseert tot het 2,5-dibroom-4-ethoxypyridyl-3-anion (58). Het mechanisme voor deze isomerisatie wordt besproken in hoofdstuk 5. Bij –33° wordt de 2,5-dibroomverbinding (50) geamineerd volgens het additie-eliminatie-mechanisme. De in het onderzoek verkregen gegevens leveren geen argumenten op om voor deze omzetting een ander mechanisme te overwegen.

De resultaten van de reacties III en IV in tabel 2, waarbij het substraat in vloeibare ammoniak langzaam bij de kaliumamideoplossing wordt gedruppeld bevestigen in zoverre nevenstaand schema dat het anion (55) onder genoemde condities wel kan ontstaan, maar niet voldoende moleculen van (20) in de buurt aantreft voor een reactie die leidt tot de vorming van dibroomverbinding (27) en anion (56). De reactie, waarbij (27) wordt gevormd is dus waarschijnlijk tenminste van de tweede orde in het substraat. Bij reactie IV wordt slechts een spoor van (50) aangetoond, terwijl bij –33° (reactie III) mogelijk door de grotere diffusiesnelheid van de moleculen nog 5–10% van (28) wordt gevormd.

In een bepaald stadium van het onderzoek is in verband met een eventuele analogie met de omzetting van (27) in (50) in de produktmengsels gezocht naar 2-broom-4-ethoxypyridine (59). Zoals in (27) een broomatoom verhuist van de 3- naar de 2-plaats, werd er rekening mee gehouden dat dit in (20) ook kan geschieden. De vorming van 2-amino-4-ethoxypyridine (22) zou dan verklaard

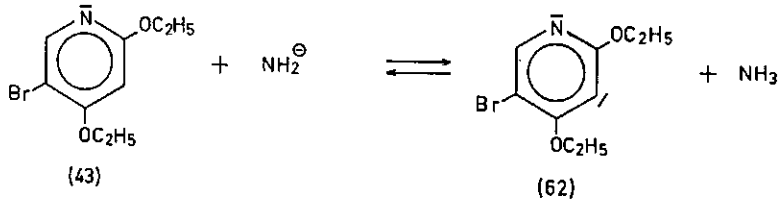


SCHEMA 19

kunnen worden met de aanname dat (20) snel isomeriseert tot (59), gevolgd door een snelle aminering volgens een AE-mechanisme tot (22). In een afzonderlijk experiment werd aangetoond dat (59) inderdaad zeer snel wordt omgezet in (22) bij behandeling met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –75°. Bij behandeling van 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) met kaliumamide in vloeibare ammoniak (tabel 3) blijkt echter dat het deuterium hoofdzakelijk aanwezig blijft in het molecuul. Dit is niet in overeenstemming met het voorgestelde reactieverloop voor genoemde isomerisatie (Schema 19).

3.3.2.2. Migratie bij de reactie van 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37)

De resultaten in tabel 4 duiden op een initiële verhuizing van het broomatoom van de 3- naar de 5-plaats. Aangezien bij gebruik van 1 equivalent kaliumamide bij –33° 5-broom-2,4-diëthoxypyridine (43) het hoofdprodukt van de reactie is, kan worden geconcludeerd dat de aminering pas in tweede instantie verloopt. Blijkbaar is onderstaand evenwicht zo ver naar rechts verschoven, dat er onvoldoende amide-ionen aanwezig zijn voor een volledige aminering.



SCHEMA 20

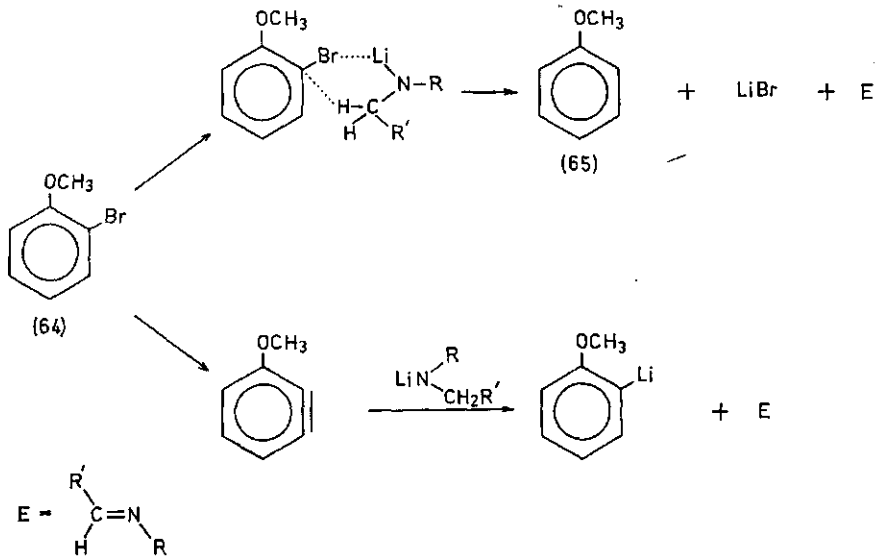
De verhuizing verloopt wellicht analoog aan die bij (20) via 3,5-dibroom-2,4-diëthoxypyridine (47) en 2,4-diëthoxypyridine (44). Uit (47) kan 3,6-dibroom-2,4-diëthoxypyridine (63) ontstaan, dat snel geamineerd wordt tot 6-amino-3-broom-2,4-diëthoxypyridine (46).

3.3.3. *Debromering*

De debromering wordt gedeeltelijk verklaard uit de broomverplaatsing die verloopt als een disproportionering. Immers als een molecuul dibroomverbinding ontstaat, moet daarbij ook een molecuul van een gedebromeerde verbinding worden gevormd. Uit de tabellen 2, 3 en 4 blijkt echter dat de hoeveelheden 4-ethoxypyridine (26) en 2,4-diëthoxypyridine (44) meestal groter zijn dan op grond van de hoeveelheden dibroom- of aminobroomverbinding verwacht wordt, zodat nog andere mechanismen hier een rol spelen.

De dehalogenering onder invloed van sterke basen of nucleofielen is een vrij algemene reactie. Met lithiumdialkylamiden, die als hydridedonor kunnen fungeren, ontstaat bijv. uit *ortho*-broomanisool (64) via het 3-methoxy-1,2-didehydrobenzeen of via een 'concerted mechanism' anisool (65) (BENKESER en DE BOER, 1956; BIEHL e.a., 1972; Schema 21).

Met nucleofielen waarin het actieve centrum wordt afgeschermd door grote groepen treedt in door nitrogroepen geactiveerde joodbenzenen een competitie op tussen een directe substitutie van het joodatoom en een dejodering, die verloopt volgens een radicaalanion-mechanis-



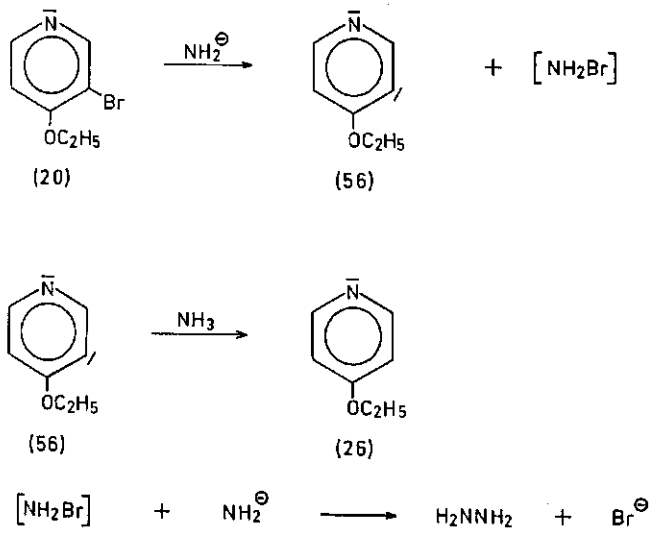
SCHEMA 21

me. Deze reductieve dehalogenering via een radicaalproces kan plaatsvinden bij joodverbindingen, in mindere mate bij broomverbindingen en niet bij chloor- en fluorderivaten (KIM en BUNNETT, 1970; PIETRA e.a., 1971).

Het derde mechanisme voor de dehalogenering is de metaal-halogeenuitwisseling of beter gezegd: de nucleofiele aanval op het halogeenatoom, waarna het ontstane carbanion in meer of mindere mate wordt gebonden aan het metaalion. Deze dehalogenering vindt plaats in hexabroombenzeen bij behandeling met het anion van butanon (COLLINS en SUSCHITZKY, 1969), in de reactie van trihalogeenbenzenen met kalium-*t*-butoxide in *t*-butanol/dimethylsulfoxide (BUNNETT en VICTOR, 1968), in de omzetting van di-, tri- en tetrabroomthiofenen met natriumalkoxiden in dimethylsulfoxide (BARKER e.a., 1972) en de reacties van benzo[b]-thiofenen met metaalamiden (REINECKE en HOLLINGWORTH, 1972).

Na deze algemene beschouwing over de dehalogenering, zal het duidelijk zijn dat het mechanisme waarbij een hydride-ion wordt overgedragen in ons geval geen rol zal spelen. Aangezien door ons uitsluitend broomderivaten zijn onderzocht, zal waarschijnlijk ook het radicaalanion-mechanisme hier niet van belang zijn. (Dit mechanisme zal overigens nog ter sprake komen in hoofdstuk 4). Vooralsnog resulteert dus de mogelijkheid dat 4-ethoxypyridine (26) en 2,4-diëthoxypyridine (44) deels ontstaan uit (20) en (37) door aanval van het amide-ion op het broomatoom, een nucleofiele substitutie op het halogeen, terwijl het 4-ethoxypyridyl-3-anion (56) wordt afgesplitst. REINECKE en HOLLINGWORTH (1972) postuleren dat het gevormde 'broomamine' doorreageert tot o.a. hydrazine (Schema 22).

In aanwezigheid van kaliummethylmercaptide blijkt de hoeveelheid gedebromeerd materiaal groter te zijn dan bij de reacties die op de gebruikelijke wijze werden uitgevoerd. Het vermoeden bestond dat dit hogere percentage debromering werd veroorzaakt door een reactie van het substraat met het kaliummethylmercaptide. Hiertoe werd een zg. blanco bepaling uitgevoerd. Als (20)



SCHEMA 22

gedurende 10 min. in reactie wordt gebracht met 6 equivalenten kaliummethylmercaptide in vloeibare ammoniak bij −33° blijkt 60% van (20) gedebromeerd te zijn. De relatief hoge opbrengst van (26) wordt hier dus veroorzaakt door een gedeeltelijke debromering van het substraat door het kaliummethylmercaptide. Dit resultaat is niet zo verwonderlijk als we bedenken dat het methylmercaptide-ion sterk nucleofiel is en wel in het bijzonder een sterke affiniteit vertoont voor grote en polariseerbare electrofiele centra (HSAB-beginsel; PEARSON, 1968).

In mengsels van vloeibare ammoniak en ether is de debromering het belangrijkste proces (tabel 2; reacties VI en VII). Mogelijk is door de minder sterke solvatatie van het amide-ion de nucleofiliciteit groter, wat zich manifesteert in het feit, dat de aanval op het broomatoom relatief belangrijker wordt. Een andere verklaring bestaat hierin dat de aminering gevoeliger is voor de polariteit van het reactiemilieu. Dit ligt voor de hand als we het reactieverloop van de aminering beschouwen (zie 3.3.5.).

3.3.4. *Het eliminatie-additie-mechanisme*

De eerste stap in het reactieverloop bij het EA-mechanisme is de abstractie van een proton. In 3-broom-4-ethoxypyridine (20) bevinden zich aan C-2, C-5 en C-6 nog protonen die theoretisch onder invloed van kaliumamide afsplitsbaar zijn. Na afsplitsing van het bromide-ion kunnen resp. 4-ethoxy-2,3- (21), 4-ethoxy-3,5- (66) en 4-ethoxy-2,5(=3,6)-didehydropyridine (68) ontstaan.

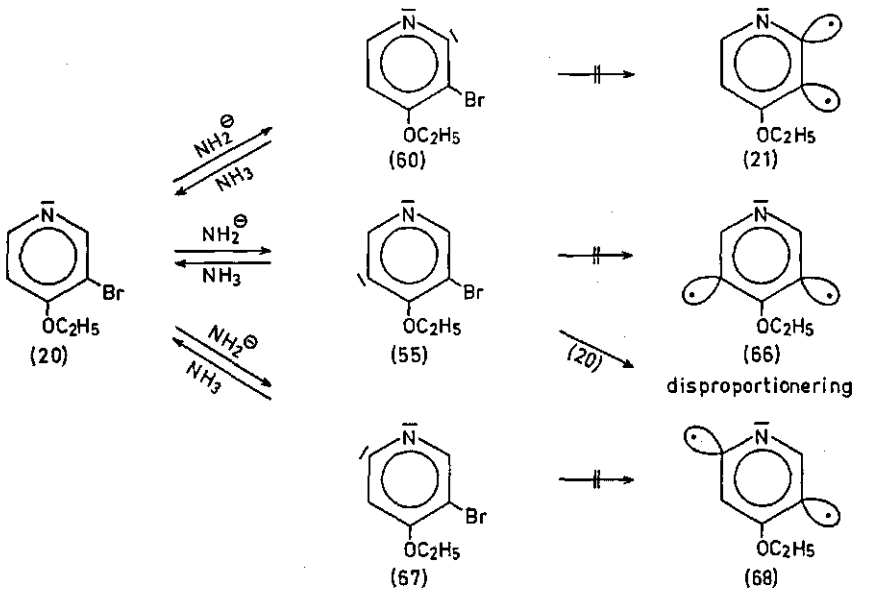
Het proton aan C-2 is weinig zuur, vanwege de repulsieve elektrostatische interactie van het vrije elektronenpaar van de ringstikstof en het te vormen carbanion (TUPITSYN en SEMENOVA, 1962; ABRAMOVITCH e.a., 1967; ADAM

e.a., 1969 en ZOLTEWICZ e.a., 1969). Als desondanks het 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (21) zou worden gevormd, dan is niet te begrijpen dat in aanwezigheid van kaliummethylmercaptide (tabel 2, reactie V) geen spoor van 4-ethoxy-2-methylthio- of 4-ethoxy-3-methylthiopyridine wordt aangetroffen in het reactiemengsel. Het is bekend dat het methylmercaptide-ion in aanwezigheid van het amide-ion in vloeibare ammoniak een effectieve 'vanger' voor didehydroaromaten is (ZOLTEWICZ en NISI, 1969).

Het belangrijkste argument tegen het intermediaire optreden van 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (21) is echter de waarneming dat uit 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) bij reactie met kaliumamide 2-amino-6-deutero-4-ethoxypyridine (52) ontstaat.

Het proton van C-5 wordt het gemakkelijkst afgesplitst. Het 3-broom-4-ethoxypyridyl-5-anion (55) reageert met een molecuul (20), wat leidt tot de broomverplaatsing (zie 3.3.2.1.). Er is geen aanwijzing verkregen voor de afsplitsing van het bromide-ion en vorming van 4-ethoxy-3,5-didehydropyridine (66). Hieruit zou immers 3-amino-4-ethoxypyridine moeten ontstaan en dit is niet aangetroffen in het reactiemengsel.

De waterstof aan C-6 is nog minder zuur dan aan C-2, omdat hier de activerende werking van een *ortho*-broomatoom ontbreekt. De vorming van 4-ethoxy-2,5-didehydropyridine (68) is daarom wel zeer onwaarschijnlijk geworden. In het algemeen kunnen we dus stellen dat didehydropyridinen geen rol zullen spelen bij de aminering van (20) met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

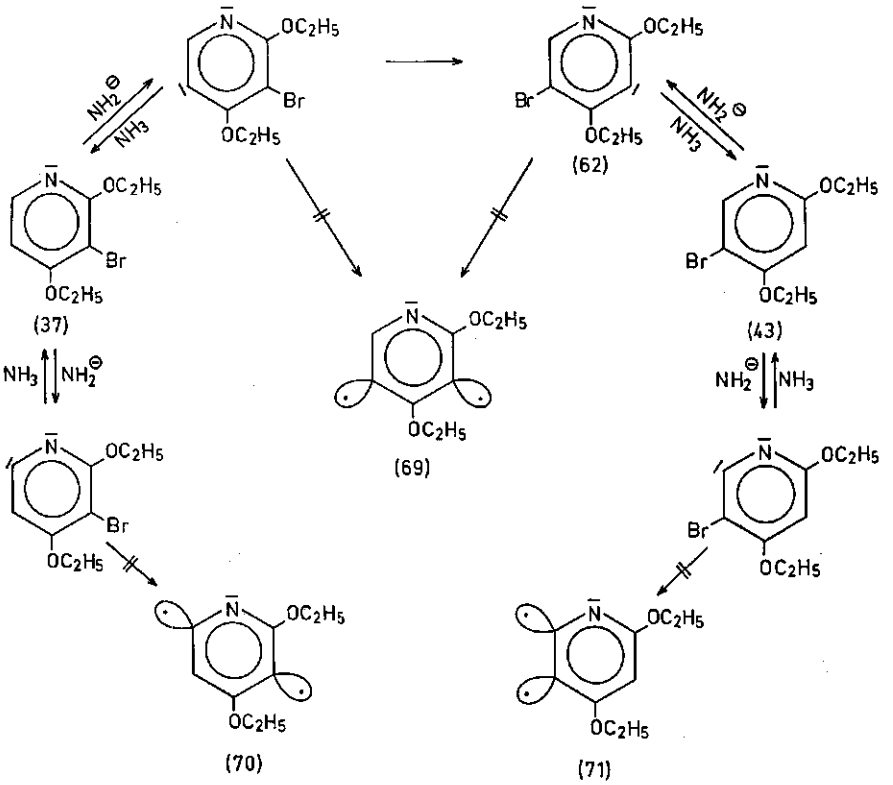


SCHEMA 23

Voor 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) dient naast 2,4-diëthoxy-3,5- (69) en 2,4-diëthoxy-3,6-didehydropyridine (70) ook het analoge 5,6-didehydro-

pyridine (71) in de beschouwing betrokken te worden, omdat (37) snel isomeriseert tot 5-broom-2,4-diëthoxypyridine (43).

Ook in (37) geldt dat de waterstofatomen aan C-3 of C-5 veel gemakkelijker als proton worden afgesplitst dan die aan C-6. Bij de omzetting van (37) worden geen 3-amino- of 5-aminoderivaten aangetoond en ontstaan in aanwezigheid van kaliummethylmercaptide geen methylthioverbindingen. Hier kunnen we dus eveneens stellen dat didehydroverbindingen niet als intermediair voorkomen bij de waargenomen amineringen.



SCHEMA 24

3.3.5. *Het abnormale-additie-eliminatie-mechanisme*

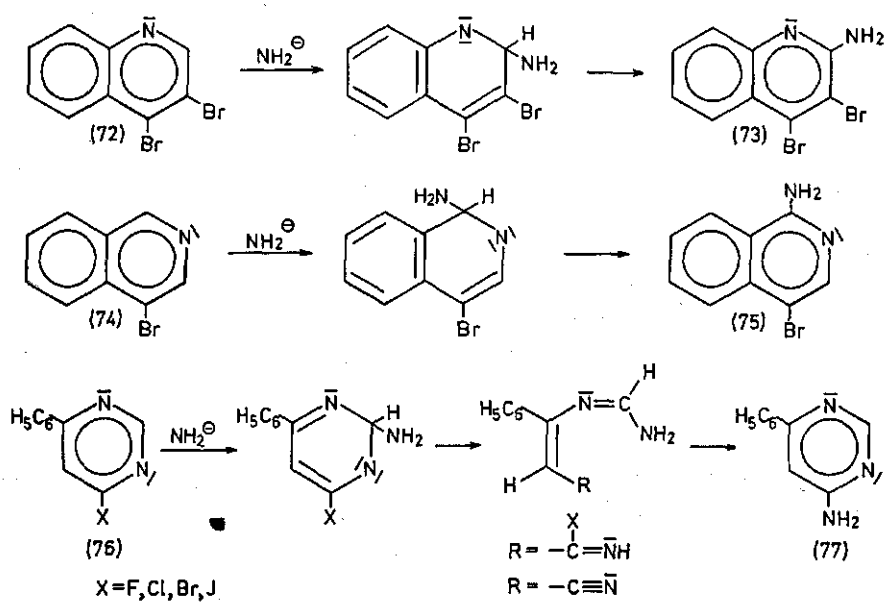
3.3.5.1. Inleiding

Er zijn een groot aantal voorbeelden bekend van reacties van sterke nucleofielen met azahetarenen, waarbij de eerste stap een aanval van het nucleofiel is op een elektronendeficiënt koolstofatoom, waaraan geen substituent is gebonden. Afhankelijk van de aard van het nucleofiel en de structuur van het azahetareen leidt dit tot diverse volgreacties.

Zo'n additie treedt op bij de Chichibabin-reactie (CHICHIBABIN en SEIDE,

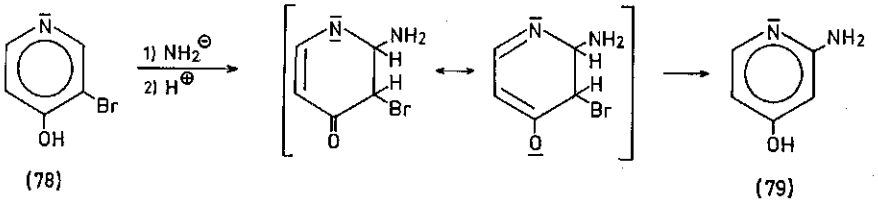
1914), waarbij door verwarming van pyridine met een alkaliamide in een alkylbenzeen als oplosmiddel een hydride-ion door het amide-ion wordt gesubstitueerd. Een dergelijke reactie kan zelfs optreden als in de ring van het azahetareen een halogeenatoom aanwezig is. Er kan dan een aminohalogeenderivaat gevormd worden. Zo is aangetoond dat bij de aminering van 3,4-dibroomchinoline (72) en 4-broomisochinoline (74) met kaliumamide in vloeibare ammoniak resp. 2-amino-3,4-dibroomchinoline (73) en 1-amino-4-broomisochinoline (75) ontstaan (Schema 25; DEN HERTOG en BUURMAN, 1973; SANDERS e.a., 1972).

Na additie van het nucleofiel kan de ring opengaan en na afsplitsing van het halogenide-ion zich weer sluiten tot dezelfde ring of een ander ringsysteem. Zo ontstaat uit de 4-halogeen-6-fenylpyrimidinen (76) en kaliumamide in vloeibare ammoniak na additie van het amide-ion op C-2, ringopening tot een broomimino- en/of een cyaanverbinding en ringsluiting, het 4-amino-6-fenylpyrimidine (77) (Schema 25; ANRORS-mechanisme; DE VALK en VAN DER PLAS, 1972).



SCHEMA 25

Na de aanhechting van het negatieve amide-ion aan het gepositiveerde koolstofatoom kan het ontstane carbanion een proton opnemen van het oplosmiddel. Na afsplitsing van waterstofhalogenide onder invloed van het kaliumamide ontstaat hieruit het cinesubstitutieprodukt (abnormale-additie-eliminatie). Deze reactie werd door ROELFSEMA (1972) in schema gebracht voor 3-broom-4-hydroxypyridine (78), waaruit bij de aminering 2-amino-4-hydroxypyridine (79) ontstaat (Schema 26).



SCHEMA 26

De negatief geladen substituent op C-4 zorgt hier voor een polarisatie in de C-2–C-3 binding, waardoor aanhechting van het amide-ion en een proton worden vergemakkelijkt.

3.3.5.2. Bij inwerking van kaliumamide op 3-broom-4-ethoxypyridine (20)

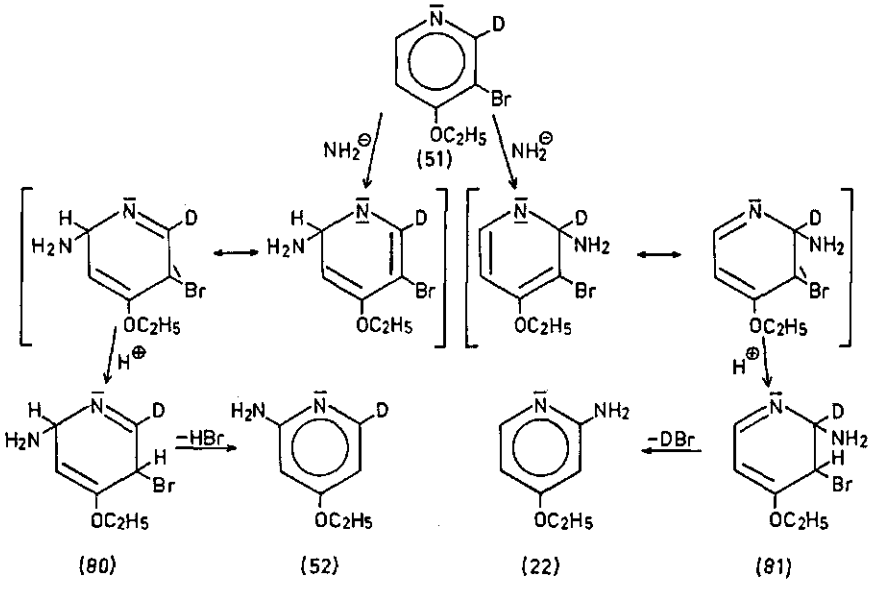
Na deze inleiding zal het duidelijk zijn dat de vorming van 2-amino-4-ethoxypyridine (22) en 6-amino-2,4-diëthoxypyridine (45) uit resp. (20) en (37) verklaard kan worden met het zojuist geïntroduceerde mechanisme. Het resultaat, vermeld in tabel 3, dat uit 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) hoofdzakelijk 2(=6)-amino-6(=2)-deutero-4-ethoxypyridine (52) wordt gevormd wijst op een initiële aanval van het amide-ion op C-6. Na additie van een proton wordt waterstofbromide geabstraheerd en ontstaat hieruit (52).

Een volledige debromering volgens het in 3.3.3. genoemde mechanisme, gevolgd door een aminering van 4-ethoxypyridine (26) kan worden uitgesloten aangezien is gevonden dat (26) bij behandeling met kaliumamide in vloeibare ammoniak gedurende 3 uur niet wordt omgezet.

De hoeveelheid deuterium in (52) is ongeveer 10% lager dan in (51). Aangezien het deuteriumgehalte in het teruggewonnen uitgangsmateriaal met ongeveer 5% is gedaald kunnen we, met de aanname dat in (52) geen uitwisseling optreedt, veronderstellen dat ook voor een klein gedeelte 2-amino-4-ethoxypyridine (22) wordt gevormd door initiële aanval van het amide-ion op C-2. De aanval op C-6 is waarschijnlijk gunstiger dan die op C-2 vanwege een sterisch effect, waarin een elektrostatische repulsieve interactie van het naderende negatieve amide-ion en de elektronenwolk van het broomatoom mogelijk een belangrijke bijdrage vormt. Of het 2,5-dihydropyridinederivaat (80) stabieler is dan het 2,3-dihydropyridinederivaat (81) laat zich niet gemakkelijk uitmaken. Weliswaar is 2,3- stabieler dan 2,5-dihydropyridine (KLINGSBERG, 1960), maar de aanwezigheid van substituenten, die geconjugeerd zijn met het onverzadigde systeem kunnen de volgorde doen omkeren (Schema 27).

Verbindingen van het type (80) of (81) zijn zelden geïsoleerd. Een voorbeeld van een dergelijk type is 2-broom-3-piperidino-2,3-dihydrobenzo[b]thiofeen-1,1-dioxide (84) bij de omzetting van 2-broombenzo[b]thiofeen-1,1-dioxide (82) in 3-piperidinobenzo[b]thiofeen-1,1-dioxide (83) (Schema 28; BORDWELL e.a., 1949).

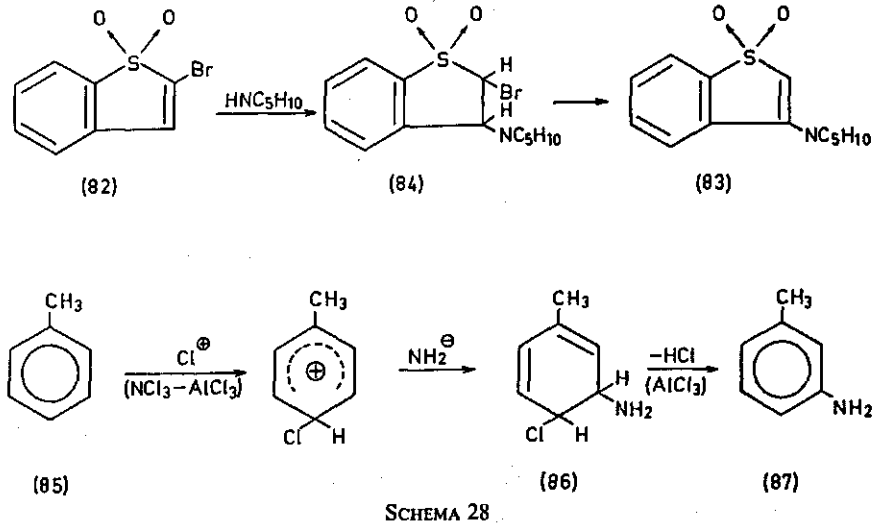
Een analoge structuur in een intermediair wordt gepostuleerd ter verklaring van de aminering van tolueen (85) met trichlooramine onder invloed van alu-



SCHEMA 27

miniumchloride. Na aanhechting van een positief halogeenion aan het *para*-koolstofatoom, wordt het amide-ion aan het aangrenzende gepositiveerde koolstofatoom gebonden. Uit het adduct (86) zou door afsplitsing van waterstofchloride het *meta*-aminotolueen (87) worden gevormd (Schema 28; KOVACIC en LEVISKY, 1966).

Andere voorbeelden van dit type cinesubstituties zijn de aminering van 3-amino-4-broomchinoline met kaliumamide in vloeibare ammoniak, leidend



SCHEMA 28

tot de vorming van 2,3-diaminochinoline (DEN HERTOG en BUURMAN, 1972a) en de aminering van 5-amino-2-broompyridine met lithiumpiperidide en piperidine in ether (VAN DER LANS e.a., 1971).

3.3.5.3. Bij inwerking van kaliumamide op 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37)

In tabel 4 staat vermeld dat bij reactie van (37) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij gebruik van 1 equivalent base bij –33° of gebruik van 4 equivalenten bij –75° 5-broom-2,4-diëthoxypyridine (43) het hoofdprodukt is. Hieruit kan worden geconcludeerd dat 6-amino-2,4-diëthoxypyridine (45) ontstaat door aanval van het amide-ion op C-6 in (43) en niet door aanval op C-6 in (37). Dit manifesteert zich in een veel kleinere amineringssnelheid dan bij (20); na een reactietijd van 5 uur bij –75° wordt geen aminoderivaat van (37) of (43) gevormd, terwijl (20) in 10 min. bij –75° volledig wordt omgezet. Verder is het waarschijnlijk dat (43) door de aanwezigheid van 3 inductief-elektronenzuigende groepen in het molecuul grotendeels in de vorm van het 5-broom-2,4-diëthoxypyridyl-3-anion (62) aanwezig is in de oplossing, wat de aanval van de negatieve base ongunstig beïnvloedt.

3.4. CONCLUSIES

De omzetting van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt via een drietal mechanismen. Afhankelijk van de plaats van aanval van de base komen we tot de volgende indeling:

1. Onder invloed van de base wordt het waterstofatoom van C-5 als proton afgesplitst. Dit leidt tot de vorming van 4-ethoxypyridine (26) en 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27). Laatstgenoemde verbinding isomeriseert snel tot 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50), gevolgd door een aminering tot 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28).
2. De base abstraheert een positief broomatoom, wat leidt tot gedehalogeneerd uitgangsmateriaal. Dit ter verklaring van een deel van het gevormde (26).
3. De base vormt een adduct met (20) door aanval op C-6 en waarschijnlijk in mindere mate op C-2. Na additie van een proton en dehydrobromering ontstaat 2-amino-4-ethoxypyridine (22).

Op dezelfde wijze wordt 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) door kaliumamide in vloeibare ammoniak omgezet.

1. Na abstractie van het proton van C-5 isomeriseert (37) grotendeels tot 5-broom-2,4-diëthoxypyridine (43).
2. Na additie van een amide-ion aan C-6 van (43) wordt 6-amino-2,4-diëthoxypyridine (45) gevormd.
3. De disproportionering van een deel van (37), in de vorm van het 3-broom-2,4-diëthoxypyridyl-5-anion, verklaart de vorming van 2,4-diëthoxypyridine (44) en 6-amino-3-broom-2,4-diëthoxypyridine (46).
4. Een deel van het gevormde (44) ontstaat door aanval van de base op het broomatoom (metaal-halogeenuitwisseling).

3.5. Experimenteel gedeelte

3.5.1. *Amineringen van 3-broom-4-ethoxypyridine (20)*

3.5.1.1. Uitvoering

De amineringen van 3-broom-4-ethoxypyridine (20), waarvan de resultaten zijn vermeld in de tabellen 2 en 3, werden op verschillende manieren uitgevoerd.

3.5.1.1.1. De reacties I en II werden uitgevoerd volgens 2.1.1.

3.5.1.1.2. Bij de reacties III en IV werden twee driehalskolven, die voorzien waren van het in 2.1.1. genoemde toebehoren, boven elkaar geplaatst. Aan de onderkant van de bovenste kolf was een kraan bevestigd die door middel van een normaalslijpstuk met de onderste kolf was verbonden. In beide kolven werd 25 ml vloeibare ammoniak gecondenseerd. Vervolgens werd in de onderste kolf de benodigde hoeveelheid kalium opgelost en in de bovenste kolf het substraat. De substraatoplossing werd gedurende 10 min. toegedruppeld aan de kaliumamide-oplossing, die krachtig werd geroerd.

3.5.1.1.3. Bij reactie V werd op de gebruikelijke wijze een oplossing van 12 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak bereid. Na toevoegen van enkele kristallen trifenylmethaan werd methylmercaptaan ingeleid. Nadat de equivalente hoeveelheid methylmercaptaan was ingeleid, verdween de rode kleur van de oplossing en werd de koeler, die waarschijnlijk vast ammoniummethylmercaptide bevatte, vervangen. Daarna werden nog 8 mgat kalium opgelost en vervolgens 0,404 g (2,0 mmol) substraat.

3.5.1.1.4. Reacties VI en VII werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.

3.5.1.2. Analyses

3.5.1.2.1. Gaschromatografische analyses

Voor de analyses van de volgens 3.5.1. uit de reactiemengsels verkregen produkten werden de kolommen 132, 134 en 198 gebruikt, met stikstof als draaggas (vlamionisatiedetectie). De relatieve retentietijden van de produkten en de verwachte produkten zijn verzameld in onderstaande tabel.

Verbinding (pyridinederivaat)		*Relatieve retentietijd*		
		K 132 200° $F_0(N_2)$ 100 ml/min	*K 134* 170° $F_0(N_2)$ 100 ml/min	*K 198* 217° $F_0(N_2)$ 81 ml/min
4-ethoxy-	(26)	0,47	0,27	0,36
3-broom-4-ethoxy-	(20)	1,0	1,0	1,0
2-broom-4-ethoxy-	(59)	1,0	1,1	1,2
2-amino-4-ethoxy-	(22)	2,6	1,0	1,3
3-amino-4-ethoxy-	(96)	3,0	1,1	1,0
3,5-dibroom-4-ethoxy-	(27)	1,1	2,1	1,5
2,5-dibroom-4-ethoxy-	(50)	3,2	3,6	2,9
2-amino-5-broom-4-ethoxy-	(28)	> 10	4,2	> 5
'marker'(3-broom-4-piperidinopyridine)	(88)	9,7	5,8	–

De absolute retentietijden van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) op de kolommen 132, 134 en 198 zijn resp. 1,9, 2,6 en 4,2 min.

Door de analyses van één mengsel uit te voeren met 3 kolommen is uit te maken welke componenten daarin aanwezig zijn.

De kwantitatieve bepalingen werden uitgevoerd op K 134 (170°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min) met 3-broom-4-piperidinopyridine (88) als 'marker'. De kwantitatieve analyse van het amineringsmengsel van 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) werd eveneens uitgevoerd met K 134. De hoeveelheid uitgangsmateriaal werd echter bepaald op K 132 (200°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min).

3.5.1.2.2. Dunnelaag-chromatografie

Elk reactiemengsel werd behalve gaschromatografisch ook door middel van d.l.c. onderzocht. De R_f-waarden bij gebruik van een mengsel van chloroform en ethylacetaat (4:1) als loopvloeistof van de in bovenstaande tabel genoemde verbindingen zijn: (26) 0,32, (20) 0,57, (59) 0,92, (22) 0,05, (96) 0,07, (27) 0,95, (50) 0,95, (28) 0,18 en (88) 0,66. Bij gebruik van chloroform als loopvloeistof zijn de R_f-waarden voor de snelst geëluëerde verbindingen: (59) 0,57, (27) 0,73 en (50) 0,80. De d.l.c.-scheiding is dus een geschikte methode om de eventuele aanwezigheid van 2-broom-4-ethoxypyridine (59) te bepalen.

De componenten van het in tabel 3 vermelde reactiemengsel werden, na de kwantitatieve bepaling, geïsoleerd door middel van een preparatieve d.l.c.-scheiding met een mengsel van chloroform en ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof.

3.5.1.2.3. Identificatie van de reactieprodukten

Na de voorlopige identificatie op grond van de retentietijden bij de g.l.c.-analyse en de R_f-waarden bij d.l.c. werden de produkten geïsoleerd d.m.v. preparatieve d.l.c. (reactie II, tabel 2) of preparatieve g.l.c. op kleine schaal m.b.v. een capillair. Bij laatstgenoemde methode werd de toevoer van lucht en waterstof kort voor de elutie van de op te vangen verbinding onderbroken en een glazen buisje (doorsnede 2 mm) tijdens de elutie op de brandertop vastgezet met een stukje teflonslang. De verbindingen 2-amino-4-ethoxypyridine (22), 4-ethoxypyridine (26) en 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) zijn in de literatuur beschreven. De identificatie geschiedde door vergelijking der i.r.-spectra en/of mengsmeltpuntsbepaling met authentieke preparaten. Het 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) was een tevoren onbekende verbinding. Absorpties in het p.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,70, s, 1H; τ 3,10, s, 1H (resp. H-6 en H-3); τ 5,85, q, 2H en τ 8,50, t, 3H (ethoxygroep, J = 6 cps). Massaspectrum: m/e 279, 281, 283 (M = 281; bevat 2 broomatomen), m/e 251, 253, 255 ($M-C_2H_4$), m/e 172, 174 ($M-C_2H_4-Br$). Verder zijn mengsmeltpunt (81–83°) en i.r.-spectrum identiek met die van een preparaat, bereid volgens 3.5.1.3.2. Uit deze gegevens werd besloten tot de structuur van (50).

De plaats van het deuterium in het molecuul en het deuteriumgehalte van de in tabel 3 vermelde verbindingen werden resp. bepaald uit het p.m.r.-spectrum en het massaspectrum.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$) van 2(=6)-amino-6(=2)-deutero-4-ethoxypyridine (52): τ 2,02, d, 0,2 H, J = 6 cps; τ 3,65, dd, 1H, J = 6 cps en J = 2 cps; τ 3,95, d, 1H, J = 2 cps (resp. H-6, H-5 en H-3); τ 5,32, breed s, 2H (NH_2); τ 5,90, q, 2H en τ 8,50, t, 3H (ethoxy).

Massaspectrum van (52) m/e 139 (M), m/e 111 ($M-C_2H_4$).

Massaspectrum van 2-deutero-4-ethoxypyridine (53): m/e 124 (M), m/e 96 ($M-C_2H_4$).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$) van 2-deutero-3,6-dibroom-4-ethoxypyridine (54): τ 3,10, s, 1H (H-5); τ 5,80, q, 2H en τ 8,40, t, 3H (ethoxy).

Massaspectrum van (54): m/e 280, 282, 284 (M = 282), m/e 252, 254, 256 ($M-C_2H_4$), m/e 173, 175 ($M-C_2H_4-Br$).

De berekende deuteriumgehalten zijn vermeld in tabel 3.

3.5.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

3.5.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

3-Broom-4-ethoxypyridine (20) werd bereid uit 3-broom-4-nitropyridine-N-oxide volgens de methode van PIETERSE en DEN HERTOG (1961). Opbrengst 65%; kp. 132°/19 mm; n_D^{20} 1,5544; smp. pikraat 161–163° (Lit.: kp. 120°/14 mm; smp. pikraat 162–163°).

3-Broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) werd gesynthetiseerd uit 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) (voor de bereiding zie 5.5.1.3.1.) via 3-broom-4-ethoxy-2-hydrazinopyridine, door deze stof met zilveracetaat in zwaar water om te zetten. Hiertoe werd 10 mmol (42) met 2,7 ml 100% hydrazinehydraat in 6,5 ml ethanol gedurende 20 uur gekookt. Na afdestilleren van de ethanol werd de vaste stof met 10 ml water uit het reactievat gespoeld en op een büchnertrechter afgezogen en gedroogd. De ruwe hydrazinoverbinding werd met 10 g zilveracetaat in 12,5 ml zwaar water gedurende 2 uur op 130° verwarmd. Na stoomdestillatie werd ruw (51), waarin nog (42) voorkwam, geïsoleerd. Door kolomchromatografie (silicagel, act. 0; chloroform/ethylacetaat (1:1)) werd zuiver (51) verkregen. Opbrengst 20%.

P.m.r.-spectrum: τ 1,38, s, 0,1H; τ 1,63, d, 1H, $J = 6$ cps; τ 3,15, d, 1H, $J = 6$ cps (resp. H-2, H-6 en H-5); τ 5,80, q, 2H en τ 8,45, t, 3H (ethoxy).

Massaspectrum: m/e 202, 204 (M = 203), m/e 174, 176 ($M-C_2H_4$).

3.5.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen

2-Broom-4-ethoxypyridine (59) werd verkregen uit 2,4-dibroompyridine en natriumethoxide in absolute ethanol (VAN DER LANS, 1973).

Opbrengst 60%; smp. 33–35°. DEN HERTOG e.a. (1963) vermelden als smeltpunt 35–36°.

2-Amino-4-ethoxypyridine (22) werd bereid uit (59) door inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak. Opbrengst 95%; smp. 120–121°. I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3520, 3420 en 1610 cm^{-1} (NH_2).

4-Ethoxypyridine (26) werd volgens OCHIAI en KATADA (1943) uit 4-nitropyridine-N-oxide gesynthetiseerd. Kp. 89,5–90°/16 mm; n_D^{20} 1,5097; smp. pikraat 129–130°.

2-Amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) werd door bromering van 2-amino-4-ethoxypyridine (22) in azijnzuur bereid (PIETERSE en DEN HERTOG, 1962). Opbrengst 75%; smp. 149–151° (Lit.: smp. 150–151°).

Voor de bereiding van *2,5-dibroom-4-ethoxypyridine* (50) werd uitgegaan van 2,4,5-tribroompyridine (DEN HERTOG, 1945). Het tribroomderivaat (8,0 mmol) werd met een kleine overmaat natriumhydroxide in 125 ml absolute ethanol gedurende 2 uur op 60° verwarmd. Na afdestilleren van de ethanol en wassen met water werd een vaste stof verkregen, die na drogen en herkristalliseren in petroleumether (60–80) smolt bij 81,5–83°. Opbrengst 85%.

3-Amino-4-ethoxypyridine (96) werd verkregen door nitrering van 4-ethoxypyridine (26) en reductie van het gevormde 3-nitroderivaat (BIJLSMA en DEN HERTOG, 1956). Opbrengst 60% (berekend op (26)); smp. 65–66° (uit petroleumether (40–60)) (Lit.: smp. 65,5–66°).

3,5-Dibroom-4-ethoxypyridine (27) werd bereid door natriumethoxide in absolute ethanol op 3,4,5-tribroompyridine in te laten werken. Na opwerken werd de stof gezuiverd door destillatie bij verminderde druk. Kp. 112°/2,5 mm; opbrengst 55%; smp. 20–22°; n_D^{20} 1,5793; smp. pikraat 112–114°.

De massa-, p.m.r.- en i.r.-spectra van de gesynthetiseerde verbindingen waren steeds in overeenstemming met de voorgestelde structuur. Van door kristallisatie tot constant smeltpunt gezuiverde verbindingen of hun pikraten werden bevredigende elementair analyses verkregen.

3.5.2. *Amineringen van 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37)*

3.5.2.1. Uitvoering

3-Broom-2,4-diëthoxypyridine (37) werd op de gebruikelijke werkwijze, zoals beschreven in 2.1.1., geamineerd met 4 equivalenten base bij –75° en met 1 equivalent base bij –33°. Verder werd een reactie van (37) met kaliumamide en kaliummethylmercaptide in vloeibare ammoniak uitgevoerd op de manier die reeds is beschreven in 3.5.1.1.3. (Resultaten in tabel 4).

3.5.2.2. Analyses

3.5.2.2.1. Gaschromatografische analyses

De analyses van de in tabel 4 gegeven reactiemengsels werden uitgevoerd met K 134, K 196 en K 198 (stikstof als draaggas). De relatieve retentietijden van uitgangsmateriaal en produkten zijn vermeld in onderstaande tabel.

Verbinding (pyridinederivaat)		Relatieve retentietijd		
		K 134 180° $F_0(N_2)$ 91 ml/min	K 196 190° $F_0(N_2)$ 100 ml/min	K 198 190° $F_0(N_2)$ 103 ml/min
2,4-diëthoxy-	(44)	0,32	0,24	0,24
3-broom-2,4-diëthoxy-	(37)	1,0	1,0	1,0
5-broom-2,4-diëthoxy-	(43)	1,0	0,86	0,85
6-amino-2,4-diëthoxy-	(45)	1,1	1,4	1,3
6-amino-3-broom-2,4-diëthoxy-	(46)	3,7	3,7	1,3
3,5-dibroom-2,4-diëthoxy-	(47)	2,1	1,6	–
'marker' (3-broom-4-ethoxy-)	(20)	0,70	0,50	0,52

De absolute retentietijden van 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) bedroegen op de kolommen 134, 196 en 198 resp. 2,5, 3,6 en 10,3 min. Naast de in tabel 4 vermelde produkten werden geen andere verbindingen aangetoond. De opbrengsten werden bepaald op K 134 (180°; $F_0(N_2)$ 91 ml/min) en/of K 198 (200°; $F_0(N_2)$ 86 ml/min) met 3-broom-4-ethoxypyridine als 'marker'. Daar 6-amino-3-broom-2,4-diëthoxypyridine (46) niet werd gesynthetiseerd, werd de hoeveelheid (46) berekend uit de verhouding der piekoppervlakken van (45) en (46) bij de scheiding op K 134 en de ijkfactor van (45).

3.5.2.2.2. Dunnelaag-chromatografie

Voor de kwalitatieve analyse van de reactieprodukten van (37) kan ook een d.l.c.-scheiding toegepast worden. Met een geschikte keuze van loopvloeistoffen is een voorlopige identificatie van de reactieprodukten uitvoerbaar. R_f-waarden (eluens benzeen): (45) en (46) 0,07, (44) 0,23, (37) 0,45 en (43) 0,72.

Met het meer polaire eluens chloroform/ethylacetaat (2:1) zijn de R_f-waarden: (45) 0,44, (46) 0,57 en (44) 0,69.

3.5.2.2.3. Identificatie van de reactieprodukten

Na voorlopige identificatie op grond van de retentietijden en de R_f-waarden werden de produkten geïsoleerd d.m.v. de capillairmethode bij g.l.c. (verg. 3.5.1.1.3.). De produkten (43), (44) en (45) werden daarna geïdentificeerd door vergelijking der i.r.-spectra met die van authentieke preparaten. Van de verbinding met vermoedelijke structuur (46) werd een i.r.- en massaspectrum opgenomen.

I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3500, 3390 en 1610 cm^{-1}(NH_2). Massaspectrum: m/e 260, 262 (M=261), m/e 232, 234 (M-C_2H_4), m/e 204, 206 (M-C_4H_8). De structuur van (46) is uit de hier vermelde gegevens niet vast te stellen; het p.m.r.-spectrum zou geen eenduidige oplossing geven. Op grond van de analogie met de omzetting van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) in 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) werd de in tabel 4 gegeven structuur aangenomen.

3.5.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

3.5.2.3.1. Bereiding uitgangsstof

3-Broom-2,4-diëthoxypyridine (37) werd bereid uit 2,3,4-tribroompyridine. Hiertoe werd 4,7 g (15 mmol) van de tribroomverbinding opgelost in 30 ml absolute ethanol, waaraan vooraf 1,05 g (45 mgat) natrium was toegevoegd. De oplossing werd in dichtgesmolten buizen 5 uur op 140° verwarmd. Na afdestilleren van de ethanol werd het residu in een mengsel van water en ethanol (1:2) hergekristalliseerd. Opbrengst 50%; smp. 55–56° (KOLDER en DEN HERTOG (1960) geven smp. 55–55,5° voor een preparaat van (37), dat werd bereid uit 3-broom-2,4-dihydroxypyridine en diazoëthaan). P.m.r.-spectrum: τ 2,15, d, 1H, J = 6 cps; τ 3,63, d, 1H, J = 6 cps (resp. H-6 en H-5); τ 5,90, q, 2H; τ 5,62, q, 2H; τ 8,55, t, 3H en τ 8,60, t, 3H (2 ethoxygroepen).

3.5.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen

5-Broom-2,4-diëthoxypyridine (43) werd op dezelfde wijze bereid als de uitgangsstof (37) (verg. 3.5.2.3.1.), uitgaande van 2,4,5-tribroompyridine. Opbrengst 75%; smp. 72–74° (KOLDER en DEN HERTOG (1960) geven smp. 71–72° voor een preparaat van (43), dat werd bereid uit 5-broom-2,4-dihydroxypyridine en diazoëthaan).

Ook *2,4-diëthoxypyridine* (44) werd op de in 3.5.2.3.1. beschreven wijze gesynthetiseerd uit 2,4-dibroompyridine. Opbrengst 90%; n_D^{20} 1,5000; smp. pikraat 137–139° (Lit.: DEN HERTOG e.a., 1950b; smp. pikraat 139,5–140°).

6-Amino-2,4-diëthoxypyridine (45, smp. 35–36°) werd uit 2-amino-4,6-dibroompyridine bereid volgens de methode van PIETERSE en DEN HERTOG (1962).

De bereiding van *3,5-dibroom-2,4-diëthoxypyridine* (47) geschiedde door 3,5-dibroom-2,4-dihydroxypyridine met diazoëthaan te behandelen. De stof werd gezuiverd door gefractioneerde stoomdestillatie. Opbrengst 50%; smp. 21–24°.

De opgenomen spectra waren in overeenstemming met de vermelde structuur; de uitkomsten van de elementair analyses bevredigend.

4. INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP VERSCHILLENDE 4-GESUBSTITUEERDE 3-HALOGEENPYRIDINEN

4.1. Inleiding

Naast de in het vorige hoofdstuk beschreven experimenten, waarbij werd gevonden dat 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) bij behandeling met kaliumamide een broomverplaatsing, een debromering en een cinesubstitutie kunnen ondergaan, werden ook amineringen van andere 4-gesubstitueerde 3-halogeenpyridinen uitgevoerd.

In de literatuur worden ook enige reacties beschreven van derivaten van 3-broompyridine met sterke basen, waarin op de 4-plaats een andere groep (piperidino, alkyl) voorkomt. Het leek nu van belang deze reacties nader te onderzoeken en uit te breiden in verband met het feit dat het karakter van de aan C-4 gebonden substituent van invloed zal zijn op de processen, zoals die zijn aangenomen bij de omzetting van (20) en (37). Een elektronenzuigende substituent op de 4-plaats zal naar alle waarschijnlijkheid de broomverplaatsing en de debromering bevorderen tengevolge van de stabiliserende werking van deze substituent op de in beide gevallen gevormde intermediaire pyridyl-3- of pyridyl-5-anionen. De rol van de substituent op de cinesubstitutie volgens het abnormale-additie-eliminatie-mechanisme is moeilijk voorspelbaar, omdat deze omzetting naar wij aannemen verloopt via een aantal stappen, waarbij de invloed van de substituent varieert: de vorming van het anionische σ-complex bijv. is gunstig in geval van een elektronendeficiënte pyridinering, terwijl de additie van het proton aan de ring wordt begunstigd door een elektronenstuwende substituent (verg. 3.3.5.2.). Aangezien bij de dehalogenering en de cinesubstitutie het halogeen als ion wordt afgesplitst en bij de migratie volgens een disproportionering zich aan de ring hecht, zal de grootte van de substituent ook van belang zijn. Indien de invloed van de substituent zodanig zou zijn, dat een intermediair 4-gesubstitueerd 2,3-didehydropyridine ontstaat, dan zou de daarop volgende additie van ammoniak aan de drievoudige binding worden bepaald door het heteroatoom en de aard van de substituent.

De richtende werking van substituenten op de additie aan didehydroarenen in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak is uitvoerig onderzocht (Roberts e.a., 1956; De Graaff e.a., 1965; Van der Does, 1968; Van der Does en Den Hertog, 1972; Den Hertog en Van der Plas, 1965).

In eerste instantie speelt het inductief effect van de substituent een rol: in geval van een 4-gesubstitueerd 2,3-didehydropyridine voornamelijk *meta*-richtend bij —I-groepen en *ortho*-richtend bij +I-groepen.

De verklaringen voor de amineringen met kaliumamide via een 2,3-didehydroverbinding, die in het verleden zijn gegeven (3-broom-4-ethoxypyridine (20); Pieterse en Den Hertog, 1962; 3-broom-4-alkyl- en 3-broom-4-piperidinopyridine (88); Martens, 1966) lijken ons echter onjuist. Wat betreft de aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) is dat in hoofdstuk 3 reeds aan-

getoond; de aminering van 3-broom-4-piperidinopyridine komt in dit hoofdstuk nog ter sprake.

Behalve variatie van de substituent aan C-4 in gesubstitueerde 3-broompyridinen, leek het interessant om het gedrag na te gaan van verbindingen waarin op de 3-plaats een ander halogeen dan broom voorkomt. Immers, verschil in elektronegativiteit van het halogeen kan van invloed zijn op de plaats van aanval van de base op de ring, terwijl anderzijds de neiging om als halogenideion af te splitsen zal verschillen. Bij een eventueel reactieverloop via een didehydroderivaat zou de verhouding van de hoeveelheden gevormde isomere aminoverbindingen onafhankelijk van het halogeen moeten zijn. Verder is in paragraaf 3.3.3. reeds melding gemaakt van een reductieve dehalogenering onder invloed van sterke basen via een radicaalproces, die vooral bij joodverbindingen van belang kan zijn.

In dit hoofdstuk worden nu de resultaten van de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-chloor- (89), 3-broom- (20) en 3-jood-4-ethoxypyridine (90); 3-chloor- (91), 3-broom- (88) en 3-jood-4-piperidinopyridine (92); 3-broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (93) en 3-broom-4-cyaanpyridine (94) beschreven en besproken.

Wat betreft de op de 4-plaats voorkomende substituenten; wij hebben groepen gekozen met uitgesproken verschillen in elektronenzuigend of -stuwend karakter. Het mesomeer en het inductief effect van de substituenten zijn vermeld in tabel 5. Om een indruk te krijgen over de orde van grootte van deze effecten, zijn de σ_I- en σ_M-waarden van genoemde substituenten berekend m.b.v. onderstaande empirische vergelijkingen en de Hammett-substituentkonstanten σ_{meta} en σ_{para} (STAAB, 1960; HINE, 1962).

$$\sigma_{meta} = \sigma_I + 0{,}33\ \sigma_M$$
$$\sigma_M = \sigma_{para} - \sigma_I$$

TABEL 5. De elektronische effecten van de substituenten

	Substituent			
	$-OC_2H_5$	$-NC_5H_{10}$	$-C_5H_4N$ (4')	$-CN$
Symbool	-I, +M	(-)I, +M	-I, -M	-I, -M
Berekende waarde σ_I	+ 0,27	+ 0,10*		+ 0,51
σ_M	- 0,51	- 0,93*		+ 0,15

* De waarden van $-N(CH_3)_2$

4.2. REACTIES VAN 3-HALOGEEN-4-ETHOXYPYRIDINEN

4.2.1. *Resultaten*

De amineringen van 3-chloor- (89), 3-broom- (20) en 3-jood-4-ethoxypyridine (90) werden uitgevoerd als beschreven in 2.1.1. Voor enige bijzonderheden bij de uitvoering wordt verwezen naar het experimenteel gedeelte. De uitkomsten van de analyses van de reactiemengsels zijn gegeven in tabel 6.

TABEL 6. Inwerking van 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak op 2 mmol 3-halogeen-4-ethoxypyridine.

Substraat	Reactie-tijd (min.)	Reactie-temp.	Produkten (opbrengst in mol. %)	Uitgangs-materiaal
chloorderivaat (89)	90	–33°	4-amino-3-chloorpyridine (95) 75–80	10
chloorderivaat (89)	270	–75°	–	95
broomderivaat (20)	10	–33°	2-amino-4-ethoxypyridine (22) 50–55 4-ethoxypyridine (26) 10–15 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) 10–15	
broomderivaat (20)	10	–75°	2-amino-4-ethoxypyridine (22) 50–55 4-ethoxypyridine (26) 20–25 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) 15–20	
joodderivaat (90)	20	–33°	3-amino-4-ethoxypyridine (96) 5–10 4-ethoxypyridine (26) 85–90	
joodderivaat (90)	150	–75°	4-ethoxypyridine (26) 65–70	25

4.2.2. *Discussie*

Bij vergelijking van de uitkomsten van de amineringen van (89), (20) en (90) valt op, dat het reactieverloop voor deze verbindingen karakteristieke verschillen vertoont. Het chloorderivaat (89) wordt omgezet tot 4-amino-3-chloorpyridine (95), het broomderivaat (20) ondergaat cinesubstitutie en daarnaast broomverplaatsing (voor de mechanismen van deze reactie zie hoofdstuk 3), het joodderivaat (90) gaat bij –33° behalve in 4-ethoxypyridine (26), in 3-amino-4-ethoxypyridine (96) over en bij –75° uitsluitend in eerstgenoemde stof (26).

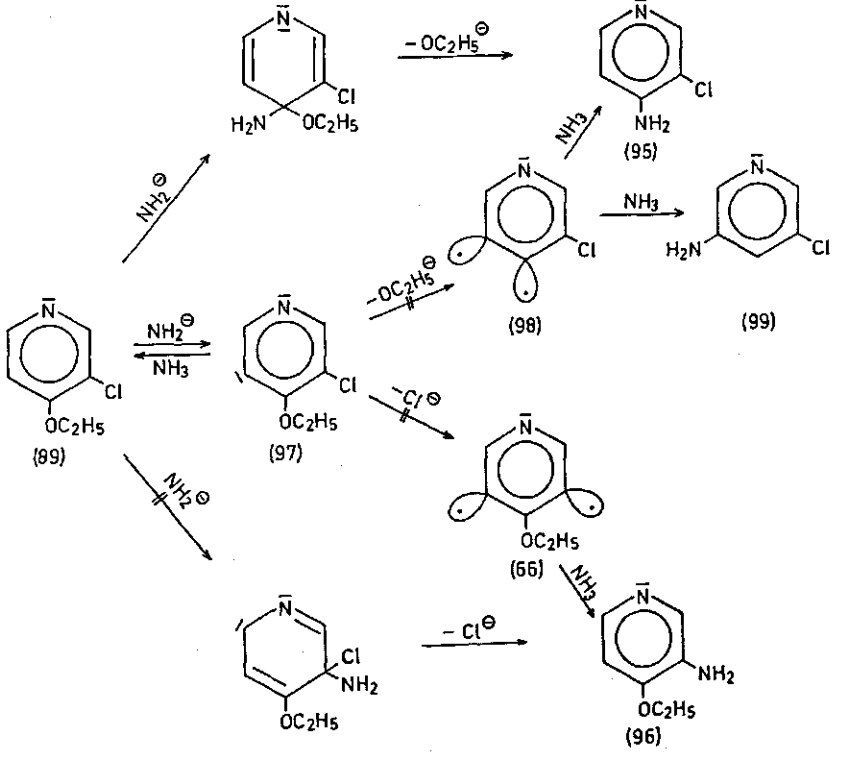
4.2.2.1. De aminering van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89)

Het ligt voor de hand om de vorming van 4-amino-3-chloorpyridine (95) te verklaren met het additie-eliminatie-mechanisme, waarbij het amide-ion de ethoxygroep aan C-4 substitueert. Tengevolge van de ladingsverdeling in het pyridinemolecuul is de 4-plaats reeds geactiveerd voor aanval van een nucleofiel. Door de aanwezigheid van het elektronegatieve chlooratoom aan C-3 wordt dit effect nog versterkt. Blijkbaar wordt het substitutiepatroon hier in sterker mate bepaald door de aanval op het gepositiveerde koolstofatoom dan door de aard van de vertrekkende groep: in S_NAr_2-reacties wordt het ethoxide-ion vanwege het vrij grote mesomere effect van de ethoxygroep (en het daarmee samenhangende dubbele-bandkarakter in de C-4–O-band) minder gemakkelijk afgesplitst dan het chloride-ion (SHEPHERD en FEDRICK, 1965; a). De te verwach-

ten hoge activeringsenergie voor deze omzetting manifesteert zich dan ook in het ontbreken van enige reactiviteit bij –75° ondanks een lange reactietijd.

Of op dezelfde wijze als bij 3-broom-4-ethoxypyridine (20) een adduct wordt gevormd door aanval van de base op C-2 of C-6 laat zich niet gemakkelijk uitmaken. Bij pogingen, ondernomen om uit de p.m.r.-spectra van oplossingen van (89) en kaliumamide in vloeibare ammoniak aanwijzingen te verkrijgen voor dergelijke σ-complexen (een techniek die recent in de literatuur is beschreven; ZOLTEWICZ en HELMICK, 1972; ZOLTEWICZ e.a., 1973) werd door de vereiste hoge concentratie aan substraat bij deze metingen (89) bij –33° te snel geamineerd tot (95), terwijl bij –75° de oplosbaarheid van (89) te klein was om de gewenste gegevens uit de p.m.r.-spectra te kunnen halen.

Verder is het waarschijnlijk dat (89) evenals (20) voor een gedeelte in de vorm van het 3-chloor-4-ethoxypyridyl-5-anion (97) in de oplossing voorkomt (verg. 5.3.2.1.). Dit leidt echter niet tot een disproportionering, omdat uit ons onderzoek is gebleken dat een chloorverplaatsing o.i.v. sterke basen niet optreedt (verg. de amineringen van de broom-chloor-4-ethoxypyridinen; 5.2.4.). Gesteld dat uit het anion (97) een chloride- of een ethoxide-ion zou kunnen afsplitsen ter vorming van 4-ethoxy-3,5-didehydro- (66) of 3-chloor-4,5-didehydropyridine (98) dan zou in het reactiemengsel resp. 3-amino-4-ethoxy- (96) of 3-amino-5-chloorpyridine (99) voorkomen. Dit blijkt echter niet het geval te zijn.

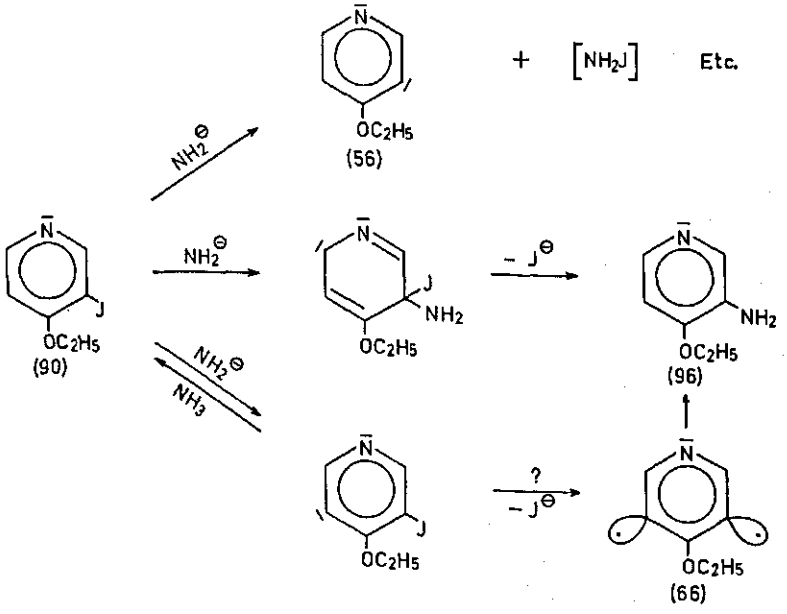


SCHEMA 29

4.2.2.2. De aminering van 3-jood-4-ethoxypyridine (90)

De inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak leidt hoofdzakelijk tot verlies van het joodatoom. Als de reactie bij –33° wordt herhaald in aanwezigheid van 1/4 equivalent tetrafenylhydrazine, een effectieve radicaalvanger, dan blijken dezelfde produkten in dezelfde opbrengst te ontstaan. Hieruit kan dus worden geconcludeerd dat de dejodering in dit geval niet verloopt volgens een radicaalanion-mechanisme, zoals wordt gepostuleerd bij de reactie van 5- en 6-joodpseudocumeen met kaliumamide in vloeibare ammoniak (KIM en BUNNETT, 1970). We stellen ons nu voor dat het joodatoom als positief ion door het amide-ion wordt geabstraheerd. Het ontstane carbanion (56) wordt door de aanwezigheid van de inductief elektronenzuigende ethoxygroep gestabiliseerd (verg. 3.3.3.).

Het amineringsprodukt van de reactie is 3-amino-4-ethoxypyridine (96), terwijl geen spoor van het 2-aminoderivaat (22) werd aangetoond. De vorming van (96) via 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (21) wordt daardoor wel zeer onwaarschijnlijk. Ook kan het ontstaan via 4-ethoxy-3,5-didehydropyridine (66) niet worden uitgesloten, maar het ligt voor de hand, gezien het waargenomen temperatuureffect op de vorming van het 3-aminoderivaat om een aminering volgens het additie-eliminatie-mechanisme aan te nemen. Dit temperatuureffect zullen we bij andere substraten nog tegenkomen (verg. 4.3.2.2.; 4.3.2.3.; 4.4.2.). De radicaalvanger tetrafenylhydrazine heeft geen invloed op de hoeveelheid (96), zodat een nucleofiele substitutie volgens radicaalanionen onwaarschijnlijk is (verg. 4.3.2.3.; KIM en BUNNETT, 1970).



SCHEMA 30

4.3. Reacties van 3-halogeen-4-piperidinopyridinen

4.3.1. *Resultaten*

De amineringen van 3-chloor- (91), 3-broom- (88) en 3-jood-4-piperidinopyridine (92) zijn uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1. en wel bij –33° en –75°. De resultaten zijn vermeld in tabel 7; de structuurbewijzen van uitgangsmateriaal en produkten worden gegeven in het experimenteel gedeelte.

Tabel 7. Inwerking van 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak op 2 mmol 3-X-4-piperidinopyridinen

Substraat	Reactietijd (uren)	Reactietemp.	Produkten (opbrengst in mol. % van het substraat)			
			2-amino-derivaat (100)	3-amino-derivaat (101)	gedehalogeneerd (102)	onomgezet
X=Cl (91)	3½	–33°	–	35–40	–	55
X=Cl (91)	5	–75°	–	–	–	95
X=Br (88)	1	–33°	10–15	55–60	10–15	–*
X=Br (88)	2	–75°	25–30	spoor	40–45	15*
X=J (92)	1	–33°	–	65–70	5–10	–
X=J (92)**	1	–33°	–	45–50	20–25	–
X=J (92)	2	–75°	–	10–15	25–30	40

* Nog 5–10% van een broom-amino-4-piperidinopyridine (m/e 255, 257; M=256)
** In aanwezigheid van 1/4 eq. tetrafenylhydrazine

Evenals bij 3-broom-4-ethoxypyridine (20) is geschied, werd een experiment uitgevoerd met een op de 2-plaats gedeeltelijk gedeutereerd substraat, 3-broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (34,1% D) (103). De resultaten van de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op deze verbinding zijn verzameld in tabel 8.

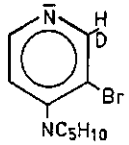
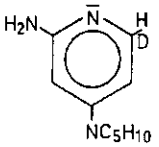
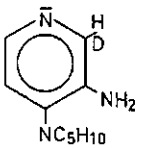
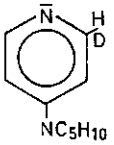
4.3.2. *Discussie*

Uit de onderzochte 3-halogeen-4-piperidinopyridinen wordt uitsluitend het 3-aminoderivaat (101) (uit de chloorverbinding), een mengsel van het 3-aminoderivaat (101) en gedehalogeneerd materiaal (102) (uit de joodverbinding) of een mengsel van 2-amino-4-piperidino- (100), 3-amino-4-piperidino- (101) en 4-piperidinopyridine (102) (uit de broomverbinding) gevormd. Dit betekent dat deze substraten niet volledig volgens één gemeenschappelijk mechanisme worden omgezet.

4.3.2.1. De aminering van 3-chloor-4-piperidinopyridine (91)

Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op (91) ontstaat in een langzame reactie 3-amino-4-piperidinopyridine (101). Evenals bij 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) verloopt deze omzetting volgens een additie-eliminatie-

TABEL 8. De aminering van 1 mmol 3-broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (34,1 % D) (103) met 4 mmol kaliumamide in 25 ml vloeibare ammoniak bij –33°. Reactietijd 20 min.

	Reactiemengsel		
	Component	Hoeveelheid*	% deuterium
 (103) (34,1 % D)	 (104)	10–15	9,5
	 (105)	55–60	30,2
	 (106)	10–15	32,8

* Opbrengst in mol. %, berekend op het substraat

mechanisme. In (89) wordt echter een σ-complex gevormd door aanval van de base op C-4, gevolgd door afsplitsing van het ethoxide-ion, terwijl in (91) blijkbaar alleen de aanval op C-3 tot substitutie leidt. De geringe reactiviteit bij –33° en de zeer langzame omzetting bij –75°, vergeleken met het broom- en het joodderivaat, kunnen worden veroorzaakt door het feit dat (91) gedeeltelijk in de vorm van het 3-chloor-4-piperidinopyridyl-2-anion of -5-anion of als anionisch σ-complex in de oplossing voorkomt, of dat de 2e stap in het AE-mechanisme, de afsplitsing van het halogenide-ion uit het σ-complex, snelheidsbepalend is. Laatstgenoemd argument zou ook de verklaring kunnen zijn voor het niet optreden van een cinesubstitutie; het abnormale adduct kan worden gevormd, maar na een eventuele additie van een proton splitst geen waterstofchloride af.

4.3.2.2. De aminering van 3-broom-4-piperidinopyridine (88)

De reactie van 3-broom-4-piperidinopyridine (88) met kaliumamide in vloeibare ammoniak is reeds onderzocht door MARTENS (1966). Mogelijk door een verschil in reactietijd en kaliumamideconcentratie komt genoemde onderzoeker tot andere opbrengsten van de in tabel 7 vermelde produkten. Door het ontstaan van de beide aminoverbindingen lijkt een substitutie die uitsluitend via

4-piperidino-2,3-didehydropyridine zou verlopen niet onaannemelijk. Op grond van de resultaten die werden verkregen bij de aminering van 3-broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (103) kan het voorkomen van dit intermediair echter worden uitgesloten. We zouden dan immers een gelijke daling van het deuteriumgehalte in de 2- (104) en 3-aminoverbinding (105) moeten waarnemen (tabel 8).

Afhankelijk van de plaats van aanval van de base wordt (88) tot 4 verschillende produkten omgezet.

1. Als het amide-ion aanvalt op het broomatoom kan het 4-piperidinopyridyl-3-anion (107) worden gevormd, dat vervolgens snel een proton opneemt van het oplosmiddel, waarna (102) ontstaat (schema 31).
2. Het nucleofiel valt aan op het koolstofatoom waaraan broom is gebonden en vervangt dit broomatoom. Wanneer wij zouden onderstellen dat de 3-plaats door de aanwezigheid van de elektronenstuwende substituent moeilijk toegankelijk is voor nucleofielen, dan lijkt dit in tegenspraak met de grote hoeveelheid van het 3-aminoderivaat (101) dat wordt gevormd bij de aminering van (88) bij –33°. Omdat bij de aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) het 3-aminoderivaat niet wordt gevormd (verg. 3.2.), moeten we aannemen dat niet het elektronisch effect, maar het sterisch effect van de volumineuze piperidinogroep de substitutie van het broomatoom bepaalt. Een ondersteuning voor dit postulaat vinden we bij vergelijking van de resultaten van de aminering van de 3-broomderivaten van 4-methyl-, 4-isopropyl- en 4-piperidinopyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33°, waarbij in deze reeks in toenemende mate het 3-amino-isomeer wordt gevormd (MARTENS, 1966).
3. Als het amide-ion en het substraat een adduct vormen door aanhechting op de 2- of de 6-plaats in het pyridinederivaat kan na additie van een proton waterstofbromide worden afgesplitst ter vorming van 2-amino-4-piperidinopyridine (100) (Schema 31; verg. 3.3.5.).

Na reactie van 3-broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (103) met kaliumamide bevat het uit het produktmengsel geïsoleerde 2-amino-6-deutero-4-piperidinopyridine (104) ongeveer 25% van de oorspronkelijk in (103) aanwezige hoeveelheid deuterium. Hieruit blijkt dat 2-amino- en 6-amino-4-piperidinopyridine in een verhouding van 3:1 worden gevormd. Het is moeilijk te verklaren waarom uit (88) of (103) zoveel 2-aminoderivaat wordt gevormd, terwijl bij 3-broom-4-ethoxypyridine (20) hoofdzakelijk de 6-aminoverbinding ontstaat.

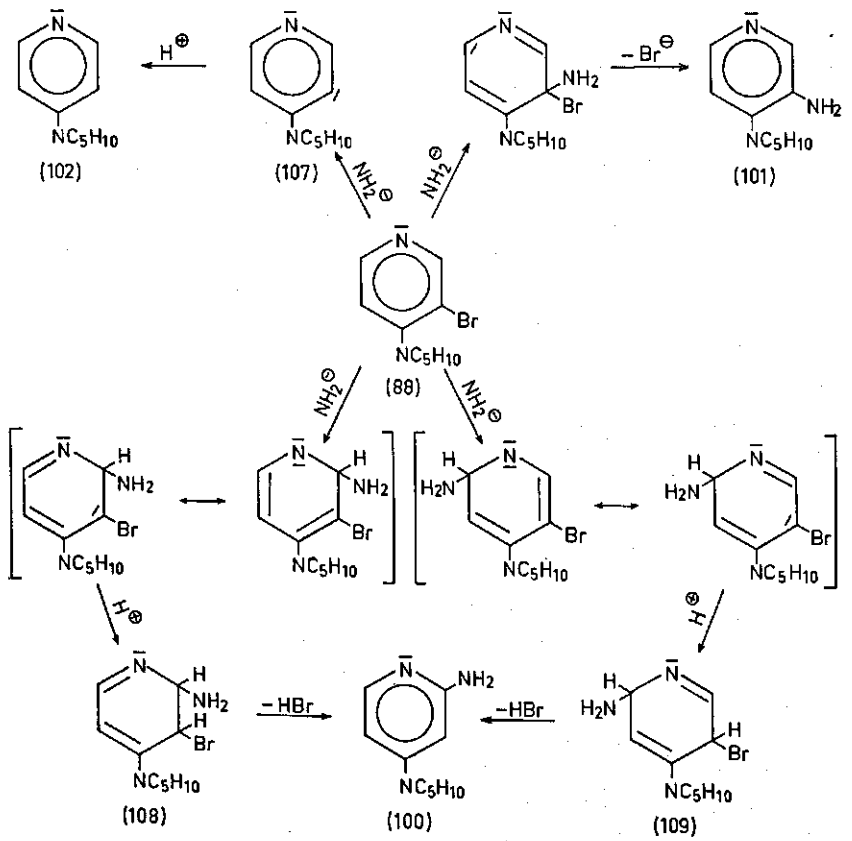
Het effect van de mesomeer elektronenstuwende piperidino- en ethoxygroep is op de 2- en 6-plaats even groot. Door de aanwezigheid van het elektronegatieve broomatoom is de elektronendichtheid op de 2-plaats echter kleiner dan op de 6-plaats. De verklaring voor de waargenomen aanval op C-2 of C-6 kunnen we op 2 manieren benaderen.

a. Als de vorming van het anionische σ-complex snelheidsbepalend is, verwachten we hoofdzakelijk het 2-aminoderivaat. Dat daarnaast het 6-aminoderivaat wordt gevormd kunnen we verklaren door, voor de aanval op C-2, een repulsieve elektrostatische interactie aan te nemen tussen het naderende

amide-ion en de elektronenwolk van het broomatoom. In geval van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) is deze repulsie dan blijkbaar van doorslaggevende betekenis, terwijl bij 3-broom-4-piperidinopyridine (88) om de een of andere reden zowel aanval op C-2 als C-6 plaatsvindt.

Het is echter ook mogelijk dat het stabielste adduct (bijv. C-2-aanhechting) wel gevormd wordt, maar dat het minder stabiele adduct snel doorreageert. Een dergelijk reactieverloop is waargenomen bij de omzetting van 1-chloor-2,4,6-trinitrobenzeen met diverse nucleofielen in dimethylsulfoxide (CRAMPTON e.a., 1972) en bij de inwerking van kaliumamide op 2-chloor-3,6-difenylpyrazine (LONT e.a., 1973), waar in beide gevallen uit de p.m.r.-spectra kan worden afgeleid dat een anionisch σ-complex ontstaat door aanval van het nucleofiel op het ongesubstitueerde koolstofatoom (C-5), terwijl de uiteindelijke reactie een substitutie van het chlooratoom is.

b. Als de omzetting van het in eerste instantie gevormde adduct snelheidsbepalend is, moeten we concluderen dat het verschil in stabiliteit van de dihydroverbindingen (108) en (109) (Schema 31) van belang is. Omdat de piperidino-



SCHEMA 31

groep een groot mesomeer elektronenstuwend effect heeft (verg. tabel 5) is waarschijnlijk de dihydroverbinding (108) stabieler dan (109) door de aanwezigheid van een geconjugeerd systeem, waarin de ringstikstof en de piperidinogroep voorkomen.

4. Naast de 3 genoemde hoofdprodukten van de reactie werd nog een kleine hoeveelheid van een broom-amino-4-piperidinopyridine aangetoond. De structuur is niet bepaald, maar we verwachten, in analogie met 3-broom-4-ethoxypyridine (20), 2-amino-5-broom-4-piperidinopyridine. Deze verbinding kan op dezelfde wijze ontstaan als 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) (verg. 3.3.2.1.).

4.3.2.3. De aminering van 3-jood-4-piperidinopyridine (92)

Evenals bij de aminering van 3-jood-4-ethoxypyridine (90) is waargenomen, wordt (92) bij –33° omgezet in de 3-aminoverbinding (101) en gedejodeerd materiaal (102). Bij de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33° op (90) is het gedejodeerde materiaal (26) het hoofdprodukt (verg. 4.2.2.2.), terwijl bij de reactie van (92) hoofdzakelijk het 3-aminoderivaat (101) wordt gevormd. Dit verschil in reactiviteit is te verklaren met het elektronisch effect en de afmetingen van de 2 substituenten; de inductief elektronenzuigende ethoxygroep bevordert de metaal-jooduitwisseling, die leidt tot de dejodering, terwijl bij de aminering volgens het AE-mechanisme de sterische hinder tussen de beide grote substituenten waarschijnlijk kleiner zal zijn in de overgangstoestand voor de vorming van het σ-complex dan in het uitgangsmateriaal. Bovendien wordt de afsplitsing van het jodide-ion uit het anionische σ-complex bevorderd door de omvang van de piperidinogroep.

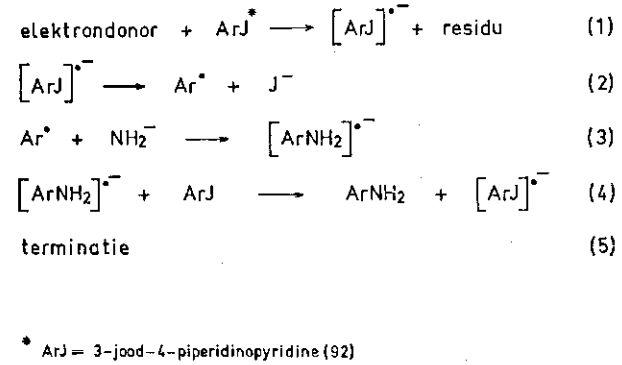
Vergelijken we de produkten van de reactie bij –75° met die bij –33° dan zien we het temperatuureffect op de directe substitutie van een halogeenatoom op de 3-plaats ook hier duidelijk naar voren komen (verg. 4.2.2.2. en 4.3.2.2.).

Bij de eerder genoemde voorbeelden is het 3-aminoderivaat afwezig of slechts in sporen aanwezig in het reactiemengsel van –75°. In dit geval ontstaat nog een redelijk grote hoeveelheid 3-amino-4-piperidinopyridine (101). Dit resultaat, gecombineerd met de waarneming dat bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak in aanwezigheid van 1/4 equivalent tetrafenylhydrazine de hoeveelheid 3-aminoverbinding kleiner is dan bij de gebruikelijke werkwijze, leidt tot de conclusie dat hier nog een ander mechanisme een rol speelt. Aangezien tetrafenylhydrazine een radicaalvanger is (via een dissociatie in difenylaminoradicalen of via een radicaalsubstitutie op het stikstofatoom), moeten we een radicaalanion-mechanisme voorstellen.

De hypothese voor dit radicaalmechanisme wordt geschetst in schema 32.

De initiatie van de reactieketen is een elektronoverdracht van een geschikte donor naar het gesubstitueerde hetaryljodide (stap 1). Het is zeer onwaarschijnlijk dat het amide-ion als elektrondonor fungeert, want de ionisatiepotentiaal is vrij hoog (27 kcal/mol; CUTHRELL en LAGOWSKI, 1967).

Het is waarschijnlijker dat een carbanion (bijv. het 4-piperidinopyridyl-3-anion (107)) deze rol vervult. Het joodhetarylradicaalanion ondergaat een snelle splitsing van de C-J-band, waarbij een hetarylradicaal en een jodide-ion ontstaan (stap 2) (ANBAR, 1969). Het hetarylradi-



SCHEMA 32

caal combineert vervolgens met de base (stap 3) onder vorming van een aminohetarylradicaalanion, dat weer een elektron overdraagt naar een molecuul hetaryljodide (stap 4). De stappen 2, 3 en 4 vormen een cyclus, zodat de geschetste omzetting als een radicaalkettingreactie verloopt. Dit radicaalanion-mechanisme wordt eveneens gepostuleerd bij de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 5- en 6-joodpseudocumeen (KIM en BUNNETT, 1970).

4.4. REACTIES VAN 3-BROOM-4-(4'-PYRIDYL)PYRIDINE (93)

4.4.1. *Resultaten*

De reacties van 3-broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (93) met kaliumamide zijn uitgevoerd in vloeibare ammoniak bij –33° en –75°, zoals beschreven in 2.1.1. en in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether bij –70°, zoals beschreven in 2.1.2. De resultaten worden vermeld in tabel 9; de structuurbewijzen van de reactieprodukten worden gegeven in het experimenteel gedeelte.

TABEL 9. Reacties van 1 mmol 3-broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (93) met 4 mmol kaliumamide

Reactieomstandigheden; werkwijze	Produkten (opbrengst in mol. %)				
	2-amino-derivaat (110)	3-amino-derivaat (111)	gedebro-meerd (112)	overige verb.	onom-gezet
Gebruikelijke werkwijze; 25 ml vloeibare ammoniak; 10 min bij –33°.	30–35	10–15	30–35	–	3
Idem; 10 min bij –75°.	25–30	–	30–35	5; 5*	5
In 5 ml vloeibare ammoniak en 95 ml ether; 5 uur bij –70°.	–	–	15–20	15–20; 2–3**	50

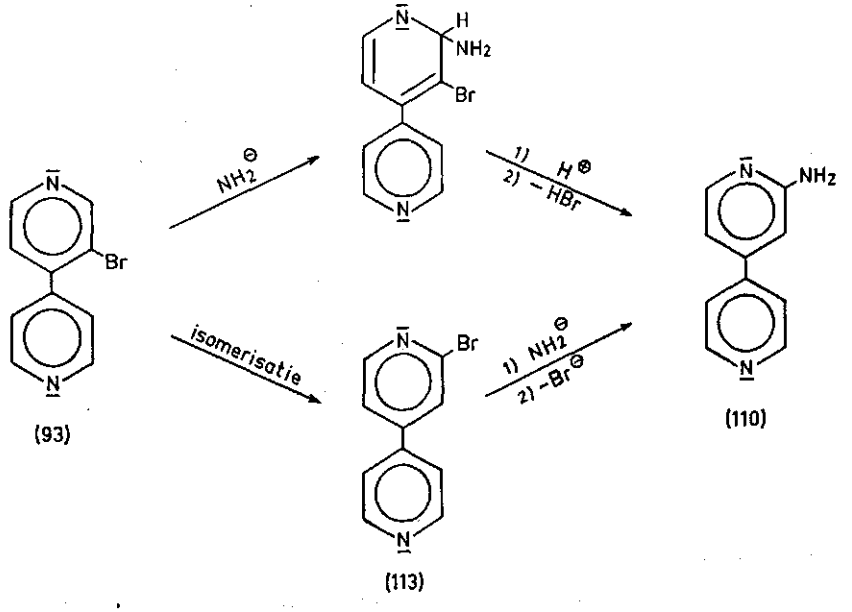
* Volgens m.s. een dibroom- en een tribroomderivaat
** 2-broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (113) (15–20%)
dibroom-4-(4'-pyridyl)pyridine (2–3%)

4.4.2. *Discussie*

De aminering van 3-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (93) bij –33° en –75° leidt, in analogie met die van 3-broom-4-piperidinopyridine (88), tot 2-amino-(110), 3-amino-4-(4′-pyridyl)pyridine (111) en gedebromeerd materiaal (112). Het verschil in de verhouding der hoeveelheden van deze produkten kan worden verklaard uit het uiteenlopend elektronisch effect van beide substituenten; de elektronenstuwende werking van de piperidinogroep heeft tengevolge dat slechts kleine hoeveelheden van het 2-aminoderivaat en gedebromeerd materiaal ontstaan, terwijl de mesomeer en inductief elektronenzuigende 4′-pyridylgroep de elektronendichtheid in de ring verlaagt, waardoor de aanval van het amide-ion op C-2 of C-6 en de metaal-halogeenuitwisseling begunstigd worden. Verlaging van de reactietemperatuur tot –75° heeft ook bij de reactie van (93) tot gevolg dat het 3-amino-derivaat (111) niet meer gevormd wordt.

De aanwezigheid van tetrafenylhydrazine bij de aminering heeft geen invloed op de produktverhoudingen. De 3-aminoverbinding wordt ook in dit geval geacht te zijn ontstaan volgens een additie-eliminatie-mechanisme. In verband met de te verwachten synthetische moeilijkheden werd 3-broom-2-deutero-4-(4′-pyridyl)pyridine niet in het onderzoek betrokken.

Gezien de resultaten van de aminering in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether, waarbij 2-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (113) bleek te worden gevormd, kan hier niet worden uitgemaakt of het 2-aminoderivaat (110) ontstaat volgens een abnormale-additie-eliminatie-reactie, dan wel door een initiële verhuizing van het broomatoom van C-3 naar C-2, gevolgd door een snelle aminering volgens een AE-mechanisme (schema 33). Door de elektronenzui-



SCHEMA 33

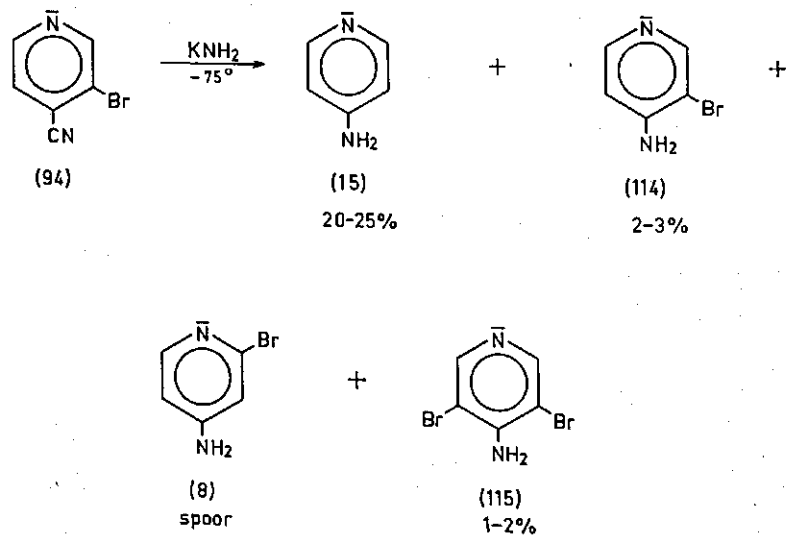
gende werking van de 4′-pyridylgroep kan de voor de broomverplaatsing benodigde protonabstractie van C-2 bij dit substraat optreden, terwijl dat bij de tot nu toe besproken substraten niet mogelijk is.

Het is gebleken, dat bij de gekozen verhouding van vloeibare ammoniak en ether bij –70° alle amineringen volgens een AE_a-, AE- of EA-mechanisme zeer veel langzamer verlopen: 3-broom-4-ethoxypyridine (20) wordt in dit systeem niet omgezet tot 2-amino-4-ethoxypyridine (22) (verg. tabel 2), 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) reageert niet door tot 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) (verg. 5.2.1.), terwijl uit 2,5-dibroompyridine, een verbinding die in vloeibare ammoniak reageert volgens 2-broom-4,5-didehydropyridine (STREEF en DEN HERTOG, 1966), 2,4-dibroompyridine wordt gevormd (DEN HERTOG en BUURMAN, 1972b).

4.5. REACTIES VAN 3-BROOM-4-CYAANPYRIDINE (94)

4.5.1. *Resultaten*

De inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-broom-4-cyaanpyridine (94) is onderzocht bij –33° en –75°. De reacties zijn uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1. met 2 mmol substraat en 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak en een reactietijd van 10 min. Anders dan bij de reeds besproken substraten ontstaat zowel bij –33° als bij –75° een grote hoeveelheid harsachtig materiaal. Aangezien de produktmengsels van de 2 reactietemperaturen nauwelijks verschillen wordt in schema 34 alleen het resultaat vermeld van de reactie bij –75°.

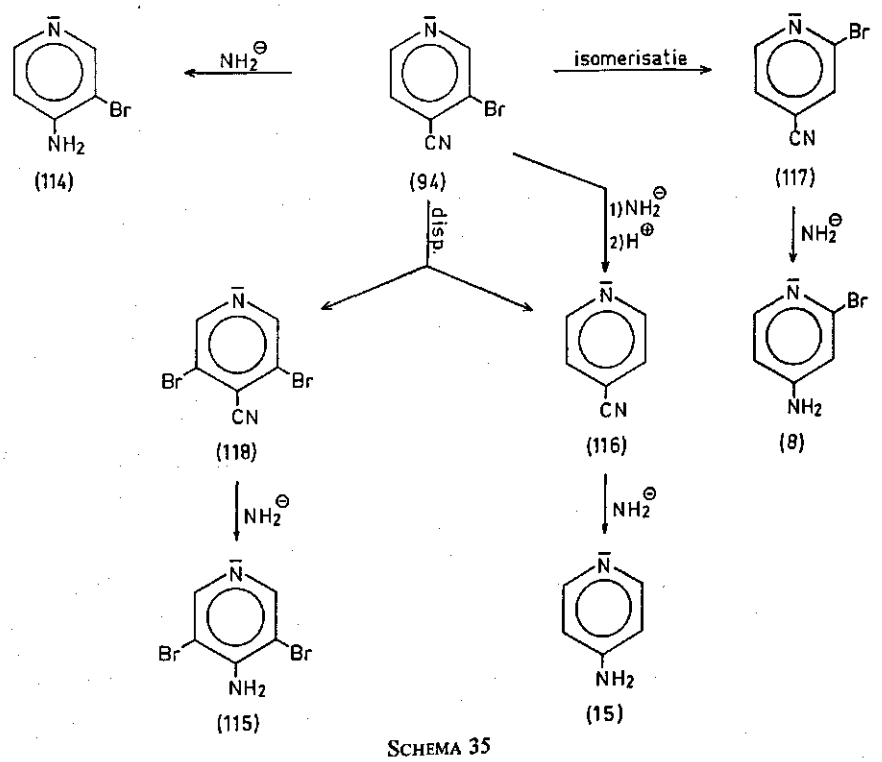


SCHEMA 34

4.5.2. *Discussie*

Bij beschouwing van de reactieprodukten valt op dat de cyaangroep gesubstitueerd wordt door het amide-ion. Omdat 4-amino-3-broompyridine (114)

zeer langzaam wordt omgezet door kaliumamide in vloeibare ammoniak (MARTENS, 1966), moeten we concluderen dat 4-aminopyridine (15), 4-amino-2-broompyridine (8) en 4-amino-3,5-dibroompyridine (115) zijn ontstaan uit de analoge 4-cyaanverbindingen, m.a.w. dat de substitutie van de cyaangroep eerst in tweede instantie plaatsvindt. Verbinding (114) ontstaat door een substitutie van de cyaangroep in het uitgangsmateriaal. Het voorkomen van de verbindingen (15), (8) en (115) in het reactiemengsel is te verklaren met de elektronenzuigende werking van de cyaangroep. In de elektronendeficiënte ring wordt het proton van C-2 of van C-5 gemakkelijk door het amide-ion geabstraheerd, waarna resp. door *een isomerisatie of een disproportionering van het gevormde* anion en een daaropvolgende protonering 2-broom-4-cyaanpyridine (117), 4-cyaanpyridine (116) en 4-cyaan-3,5-dibroompyridine (118) worden gevormd. De abstractie van een bromoniumion door de base (metaal-halogeenuitwisseling) leidt ook tot (116).



SCHEMA 35

Of naast de substitutie van de cyaangroep nog amineringen volgens eerder genoemde mechanismen optreden kan moeilijk worden uitgemaakt. De waargenomen verharsing en het ontbreken van aminocyaanpyridinen kunnen veroorzaakt worden door een ontleding van laatstgenoemde verbindingen onder invloed van het kaliumamide. In ons laboratorium is bijv. gevonden dat aminocyaanbenzenen niet stabiel zijn in een oplossing van kaliumamide in vloeibare

ammoniak (DE GRAAFF e.a., 1968). De slechte stofbalans kan ook worden veroorzaakt door een omzetting van de cyaangroep in een amidine-functie, die bij opwerken van het reactieprodukt wordt gehydrolyseerd tot de carbonamidegroep. De isolatie en analyse van pyridine-carbonamiden is volgens de in 2.2. en 2.3. beschreven methoden moeilijk te realiseren. Een aanwijzing voor het ontstaan van pyridine-4-carbonamide is verkregen uit het massaspectrum van één van de preparatieve-d.l.c.-fracties (verg. 4.7.4.2.2.).

4.6. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES

De waargenomen reacties van de 4-gesubstitueerde 3-halogeenpyridinen met kaliumamide kunnen worden ingedeeld naar de rol die het amide-ion in de eerste stap van de omzetting speelt, t.w. de abstractie van een proton, de abstractie van een positief halogeenion en de vorming van een adduct (anionisch σ-complex).

4.6.1. *Afsplitsing van een proton als inleidende stap*

De afsplitsing van een proton van de pyridinering onder invloed van het amide-ion zal vooral optreden als zich aan C-4 een elektronenzuigende groep bevindt (ethoxy, 4′-pyridyl en cyaan) naast een sterk elektronegatief halogeenatoom aan C-3 (chloor en broom). Al kan verwacht worden, dat vooral bij de chloorderivaten een proton wordt geabstraheerd, moet op grond van de geanalyseerde produkten worden geconcludeerd dat uit deze ionen geen nieuwe stoffen ontstaan. De protonabstractie veroorzaakt wellicht de lage reactiviteit van de chloorverbindingen. Ook bij de onderzochte joodverbindingen is geen aanwijzing verkregen dat de afsplitsing van een proton de initiële stap bij de waargenomen omzettingen is.

In het algemeen kunnen we stellen dat bij de onderzochte substraten de abstractie van een proton niet tot afsplitsing van een halogenide-ion en vorming van een didehydropyridinederivaat leidt.

1. De afsplitsing van het proton van C-2 wordt ondersteld bij de inwerking van kaliumamide op 3-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (93) in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether en op 3-broom-4-cyaanpyridine (94) in vloeibare ammoniak, hetgeen de verhuizing van het broomatoom van C-3 naar C-2 inleidt. Een dergelijke verhuizing verloopt niet bij de aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (20), mogelijk vanwege de mesomeer elektronenstuwende werking van de ethoxygroep en de daarmee samenhangende relatief hoge elektronendichtheid op de ringstikstof.
2. De afsplitsing van het relatief zure proton aan C-5 zal optreden bij inwerking van kaliumamide op de 3-chloor-, de 3-broom- en misschien zelfs bij de 3-joodderivaten. Alleen bij de 3-broomderivaten treedt daarna disproportionering op tot een 3,5-dibroomverbinding en gedebromeerd materiaal, waarna uit eerstgenoemde stof een broomaminoderivaat kan ontstaan. Zelfs wanneer aan C-4 de elektronenstuwende piperidinogroep is gebonden kan nog een kleine

hoeveelheid van een broom-amino-4-piperidinopyridine worden aangetoond.
3. Voor afsplitsing van het proton aan C-6 is geen enkele aanwijzing verkregen.

4.6.2. *Afsplitsing van een positief halogeenion*

De abstractie van een positief halogeenion onder invloed van het amide-ion welke tot dehalogenering leidt, zal als gevolg van het verschil in elektronegativiteit niet verlopen bij de omzetting van een 3-chloorderivaat, langzaam bij een 3-broomderivaat en sneller in geval van een 3-joodderivaat. Uit de hoeveelheden gedehalogeneerd materiaal, die worden aangetoond na omzetting van de verschillende substraten, wordt geconcludeerd dat het elektronisch effect van de aan C-4 gebonden substituent eveneens belangrijk is. Vergelijken we de beide onderzochte 4-gesubstitueerde 3-joodpyridinen, dan blijkt het derivaat waarin aan C-4 de elektronenzuigende ethoxygroep is gebonden, een hoger percentage gedehalogeneerde uitgangsstof op te leveren dan 3-jood-4-piperidinopyridine. Ook bij de omzetting van 3-broom-4-cyaan- (94) en 3-broom-4-(4′-pyridyl)-pyridine (93) wordt een relatief grote hoeveelheid gedebromeerd materiaal aangetoond.

4.6.3. *Vorming van een anionisch σ-complex als inleidende stap*

1. De additie van het amide-ion aan C-2 of C-6 kan bij alle onderzochte substraten optreden, maar leidt alleen bij de broomderivaten tot een omzetting.

Dat dit bij de onderzochte 3-chloorpyridinen niet gebeurt, zal worden veroorzaakt door zeer langzame volgreacties (bijv. de additie van een proton of eliminatie van waterstofchloride), terwijl de onderzochte 3-joodderivaten wellicht snel volgens andere reactietypen worden omgezet. Dat bij de elektronendeficiënte pyridinering gemakkelijk een adduct wordt gevormd, lijkt van ondergeschikt belang voor de omzetting volgens het abnormale-additie-eliminatiemechanisme. Het ziet er naar uit dat het verloop volgens dit reactietype wordt bepaald door de mate van conjugatie van de substituent aan C-4 in het uit het anionische σ-complex gevormde dihydropyridinederivaat. Deze hypothese wordt bevestigd door het feit dat bij de aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine (78) ook 2-amino-4-hydroxypyridine (79) wordt gevormd (ROELFSEMA, 1972).

2. De additie van het amide-ion aan C-3 kan worden gevolgd door een vervanging van het halogeenatoom (AE- of S_NAr_2-mechanisme). Uit de in tabel 7 gegeven resultaten kan worden geconcludeerd dat voor de snelheid van de directe nucleofiele substitutie van het halogeenatoom op de weinig geactiveerde 3-plaats in de 4-piperidinopyridinederivaten geldt: joodverbinding $\geqslant$ broomverbinding $>$ chloorverbinding (verg. de beschouwing van SHEPHERD en FEDRICK, 1965; b). Het optreden van deze volgorde kan worden veroorzaakt door de aanwezigheid van de volumineuze substituent aan C-4, en wel met name door het verschil in sterische hindering in de uitgangsstof en in de overgangstoestand of het σ-complex. Dat deze directe vervanging van het halogeenatoom aan C-3 alleen verloopt onder invloed van een grote substituent aan C-4 zien we duidelijk naar voren komen bij vergelijking van de onderzochte 3-broom-

derivaten; de 4-piperidino- en 4-(4'-pyridyl)verbinding worden deels geamineerd tot het 3-aminoderivaat, terwijl uit de 4-ethoxy- en 4-cyaanverbinding geen 3-aminoderivaat wordt gevormd. De hoge activeringsenergie voor de directe vervanging van het halogeenatoom aan C-3 manifesteert zich in het grote temperatuureffect op de vorming van de 3-aminoverbindingen.

In geval van de aminering van 3-jood-4-piperidinopyridine (92) treedt in meerdere of mindere mate ook een substitutie van het joodatoom via radicaalanionen op.

3. De additie van het amide-ion aan C-4 leidt slechts tot reactie als een activerend chlooratoom aanwezig is en/of de substituent aan C-4 betrekkelijk gemakkelijk als negatief ion kan worden afgesplitst (3-chloor-4-ethoxypyridine (89) en 3-broom-4-cyaanpyridine (94)).
4. De additie van het amide-ion aan C-5 wordt onwaarschijnlijk geacht.

4.7. Experimenteel gedeelte

4.7.1. *Amineringen van 3-halogeen-4-ethoxypyridinen*

4.7.1.1. Uitvoering

De resultaten van de amineringen van 3-chloor- (89), 3-broom- (20) en 3-jood-4-ethoxypyridine (90), zoals deze zijn gegeven in tabel 6, werden verkregen door kaliumamide in vloeibare ammoniak volgens de in 2.1.1. beschreven methode op genoemde substraten te laten inwerken. Voor de aminering van (20) wordt naar hoofdstuk 3 verwezen. Bij de reacties, die werden uitgevoerd in aanwezigheid van tetrafenylhydrazine, werd deze radicaalvanger, nadat de kalium was opgelost, in vaste vorm aan de oplossing toegevoegd.

4.7.1.2. Analyses

4.7.1.2.1. Chromatografische analyses

De analyse van de volgens 4.7.1.1. uit de reactiemengsels verkregen produkten werd uitgevoerd met g.l.c. en d.l.c. Het amineringsmengsel (–33°) van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) bevatte slechts 2 verbindingen; de ene met retentietijd bij g.l.c. en R_f-waarde bij d.l.c. overeenkomend met die van het uitgangsmateriaal, de andere met een grotere retentietijd en kleinere R_f-waarde. Dit bleek later 4-amino-3-chloorpyridine (95) te zijn. Relatieve retentietijden op K 134 bij 170° ($F_0(N_2)$ 97 ml/min): (89) 1,0, (95) 1,3, 2-amino-4-ethoxypyridine (22) 2,0 en 3-amino-4-ethoxypyridine (96) 2,2.

R_f-waarden (eluens ethylacetaat): (89) 0,54 en (95) 0,34.

Nadat was gebleken dat 2-amino-4-ethoxypyridine (22) niet in het reactiemengsel aanwezig was, werd deze als referentiestof bij de kwantitatieve g.l.c.-analyse gebruikt. De opbrengst aan (95) en de hoeveelheid uitgangsmateriaal in de beide reactiemengsels (van –33° en –75°) werden bepaald op K 134 (160°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min).

De amineringsmengsels van 3-jood-4-ethoxypyridine (90) bevatten eveneens 2 verbindingen. Het mengsel van de reactie die bij –33° werd uitgevoerd, bestond uit 4-ethoxypyridine (26) en 3-amino-4-ethoxypyridine (96), terwijl het mengsel van de reactietemperatuur –75° (26) en uitgangsstof (90) bevatte. De kwalitatieve en kwantitatieve g.l.c.-analyses werden uitgevoerd op K 134 bij 170° ($F_0(N_2)$ 100 ml/min). 'Marker' resp. (90) en (22).

Relatieve retentietijden: (26) 0,28, (22) 1,0, (96) 1,1 en (90) 1,6. (Absolute retentietijd van (22) 2,6 min).

Resultaten d.l.c.-analyse: R_f-waarden (eluens chloroform/ethylacetaat (2:1)) (96) 0,08, (26) 0,35 en (89) 0,64.

4.7.1.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

Na de voorlopige identificatie door g.l.c.- en d.l.c.-scheiding werden 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) en 4-amino-3-chloorpyridine (95) geïsoleerd door middel van kolomchromatografie (eluens ethylacetaat). Het uitgangsmateriaal werd geïdentificeerd door mengsmeltpuntsbepaling van het pikraat (smp. 158–161 °), terwijl (95) werd gekarakteriseerd door smeltpunt, i.r.-, p.m.r.- en massaspectrum.

4-Amino-3-chloorpyridine (95): smp. 60,5–62° (uit petroleumether (40–60)/benzeen (1:1)) (Lit.: smp. 60,5–61,5°; verg. 4.7.1.3.2.). I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3530, 3430 en 1620 cm^{-1} (NH_2).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,97, s, 1H; τ 2,15, d, 1H, J = 6 cps; τ 3,50, d, 1H, J = 6 cps (resp. H-2, H-6 en H-5) en τ 5,10, s, 2H (NH_2).

Massaspectrum: m/e 128, 130 (M = 128,5), m/e 93 (M–Cl).

De componenten van het amineringsmengsel van 3-jood-4-ethoxypyridine (90) werden geïsoleerd door middel van preparatieve d.l.c. (eluens ethylacetaat). De identificatie geschiedde door vergelijking der i.r.-spectra en/of mengsmeltpuntsbepaling met authentieke preparaten. Van 3-amino-4-ethoxypyridine (96) werd tevens een p.m.r.-spectrum opgenomen: ($CDCl_3$) τ 1,97, s, 1H; τ 2,02, d, 1H, J = 6 cps; τ 3,30, d, 1H, J = 6 cps (resp. H-2, H-6 en H-5); τ 5,87, q, 2H; τ 6,27, breed s, 2H (NH_2) en τ 8,50, t, 3H.

4.7.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

4.7.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

3-Chloor- (89) en 3-jood-4-ethoxypyridine (90) werden op dezelfde manier bereid als 3-broom-4-ethoxypyridine (20) uit de 3-halogeen-4-nitropyridine-N-oxiden (verg. 3.5.1.3.1.).

3-Chloor-4-ethoxypyridine (89): kp. 114–115°/17 mm; n_D^{20} 1,5304; smp. pikraat 160–161° (Lit.: DEN HERTOG e.a., 1950 a; smpt. pikraat 159,5–160°).

3-Jood-4-ethoxypyridine (90): n_D^{20} 1,5990; smp. pikraat 172–173°. (Lit.: TALIK, 1963; smp. pikraat 173°)

4.7.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen

4-Amino-3-chloorpyridine (95) werd bereid uit 3,4-dichloorpyridine (DEN HERTOG e.a., 1950 a). De bereiding van *4-ethoxypyridine* (26) en *3-amino-4-ethoxypyridine* (96) is beschreven in 3.5.1.3.2.

4.7.2. *Amineringen van 3-halogeen-4-piperidinopyridinen*

4.7.2.1. Uitvoering

De amineringen van 3-chloor- (91), 3-broom- (88) en 3-jood-4-piperidinopyridine (92), waarvan de resultaten zijn vermeld in tabel 7 en 8, werden op de in 2.1.1. beschreven wijze uitgevoerd. Tetrafenylhydrazine werd in vaste vorm aan de kaliumamideoplossing toegevoegd, gevolgd door een etherische oplossing van het substraat.

4.7.2.2. Analyses

4.7.2.2.1. Chromatografische analyses

De gaschromatografische analyses van de volgens 4.7.2.1. uit de reacties van (91), (88) en (92) verkregen ethanolische oplossingen werden uitgevoerd met de kolommen 130, 134 en 208 (stikstof als draaggas). De relatieve retentietijden zijn verzameld in onderstaande tabel.

Verbinding (pyridinederivaat)	Relatieve retentietijd		
	K 130 190°;$F_0(N_2)$ 100 ml/min	K 134 200°;$F_0(N_2)$ 100 ml/min	K 208 225°;$F_0(N_2)$ 97 ml/min
4-piperidino- (102)	1,8	1,0	1,5
3-chloor-4-piperidino- (91)	1,0	1,0	1,0
3-broom-4-piperidino -(88)	1,4	1,6	1,5
3-jood-4-piperidino- (92)	–	2,2	–
2-amino-4-piperidino- (100)	> 5	3,1	> 5
3-amino-4-piperidino- (101)	3,5	1,6	2,9

De absolute retentietijden van (91) op de kolommen 130, 134 en 208 zijn resp. 3,6, 4,5 en 2,4 min. Met de 3 gebruikte kolommen is een kwalitatieve analyse van de reactiemengsels uitvoerbaar. Nadat was geconstateerd dat in het reactiemengsel van (91) geen gedehalogeneerd materiaal (102) voorkwam en dat (88) volledig was omgezet, werd een kwantitatieve analyse op K 134 (200°) of K 243 (200°) uitgevoerd, met als inwendige standaard één van de in de tabel genoemde verbindingen, die niet in het reactiemengsel voorkwam.

Ook met d.l.c. is een scheiding tussen de componenten van de reactiemengsels te bewerkstelligen. De R_f-waarden bij gebruik van een mengsel van ethylacetaat en diëthylamine (20:1) als eluens zijn voor (91), (88) en (92) 0,87, (101) en (102) 0,60 en (100) 0,35. Een scheiding tussen (101) en (102) is te realiseren door gebruik van een mengsel van chloroform en diëthylamine (3:1); R_f (102) 0,82 en (101) 0,63.

4.7.2.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

De identificatie geschiedde door vergelijking van de retentietijden bij de g.l.c.-analyse op de drie genoemde kolommen en door vergelijking van de i.r.-spectra van de door middel van de capillairmethode geïsoleerde fracties met die van authentieke preparaten. In de amineringsmengsels van (88) werd op K 134 nog een kleine hoeveelheid van een verbinding met retentietijd van 24 min. aangetoond. Deze verbinding werd ook opgevangen in een capillair.

Massaspectrum: m/e 255, 257 (M = 256), m/e 176 (M–Br).

Het is waarschijnlijk een broom-amino-4-piperidinopyridinederivaat.

De reactieprodukten van de aminering van 3-broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (34,1 % D) (103) werden geïsoleerd door preparatieve d.l.c. (eluens chloroform/diëthylamine (3:1)).

De uit het massaspectrum berekende hoeveelheid deuterium in de 3 produkten is vermeld in tabel 8; de plaats van het deuterium werd bepaald uit het p.m.r.-spectrum.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$) van 2-amino-6-deutero-4-piperidinopyridine (9,5 % D) (104): τ 2,48, d, 0,9 H, J = 7 cps (H-6); τ 3,40, breed s, 2 H (NH_2); τ 3,85, dd, 1 H, J = 2 en J = 7 cps (H-5); τ 4,06, d, 1 H, J = 2 cps (H-3); τ 6,65, m, 4 H en τ 8,35, m, 6 H (piperidinogroep).

Massaspectrum van (104): m/e 177, 178 (M).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$) van 3-amino-2-deutero-4-piperidinopyridine (30,2% D) (105): τ 1,90, s, 0,7 H; τ 2,03, d, 1 H, J = 6 cps; τ 3,18, d, 1 H, J = 6 cps (resp. H-2, H-6 en H-5); τ 5,40, breed s, 2 H (NH_2); τ 7,03, m, 4H en τ 8,30, m, 6 H (piperidinogroep).

Massaspectrum van (105): m/e 177, 178 (M).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$) van 2-deutero-4-piperidinopyridine (32,8% D) (106): τ 1,80, d, 1,7 H, J = 6 cps (H-2 en H-6); τ 3,20, d, 2 H, J = 6 cps (H-3 en H-5); τ 6,75, m, 4 H en τ 8,20, m, 6 H (piperidinogroep).

Massaspectrum van (106): m/e 162, 163 (M).

4.7.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

4.7.2.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

De 3-halogeen-4-piperidinopyridinen werden bereid door de 3-halogeen-4-broompyridinen met een mengsel van piperidine en pyridine gedurende 2½ uur op 130° te verwarmen, volgens de methode van Bos en Den Hertog (1969).

3-Chloor-4-piperidinopyridine (91); opbrengst 90%; kp. 126,5–127,5°/2,5 mm; n_D^{20} 1,5692, smp. pikraat 155–156°.

3-Broom-4-piperidinopyridine (88); opbrengst 80%; kp. 139°/2,5 mm; n_D^{20} 1,5893; smp. pikraat 160–161° (Bos en Den Hertog (1969) geven kp. 117°/0,8 mm en n_D^{20} 1,5872).

3-Jood-4-piperidinopyridine (92); opbrengst 95%; n_D^{20} 1,6228; smp. pikraat 163–165°.

3-Broom-2-deutero-4-piperidinopyridine (34,1% D) (103) werd bereid door 1,10 g 2,3-dibroom-4-piperidinopyridine (uit 2,3,4-tribroompyridine) met 1 ml 100% hydrazinehydraat en 5 ml ethanol gedurende 48 uur te koken, gevolgd door ontleding van het 2-hydrazinoderivaat met 3 g zilveracetaat in 5 ml zwaar water. Na stoomdestillatie werd 0,37 g van (103) geïsoleerd.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,40, s, 0,7 H; τ 1,65, d, 1 H, J = 6 cps; τ 3,15, d, 1 H, J = 6 cps, (resp. H-2, H-6 en H-5); τ 6,90, m, 4 H en τ 8,30, m, 6 H (piperidinogroep).

Massaspectrum: m/e 240, 241, 242, 243 (M = 241, 242); m/e 161, 162 (M–Br).

4.7.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen

2-Amino-4-piperidinopyridine (100) werd met een opbrengst van 75% bereid uit 2-broom-4-piperidinopyridine volgens de methode van Martens (1966); smp. 82–83°.

3-Amino-4-piperidinopyridine (101) werd gesynthetiseerd door reductie van het 3-nitroderivaat, op de wijze zoals beschreven voor 3-amino-4-ethoxypyridine (96) (verg. 3.5.1.3.2.; Bijlsma en Den Hertog, 1956). Opbrengst 45%; smp. 55°; smp. pikraat 157–158° (Lit.: Meth-Cohn e.a., 1963; smp. pikraat 158°).

4-Piperidinopyridine (102) werd uit 4-ethoxypyridine (26) bereid volgens het voorschrift van Van der Plas e.a. (1965).

Opbrengst 80%; smp. 79–81°; smp. pikraat 144–145° (Lit.: smp. 80–81°).

Zowel van de uitgangsstoffen als van de referentieverbindingen werden bevredigende elementanalyses verkregen, terwijl de spectra steeds in overeenstemming waren met de voorgestelde structuur.

4.7.3. *Amineringen van 3-broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (93)*

4.7.3.1. Uitvoering

De amineringen van (93), waarvan de resultaten zijn vermeld in tabel 9, werden uitgevoerd in vloeibare ammoniak bij –33° en –75° volgens de in 2.1.1. beschreven werkwijze en in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether bij –70° volgens de in 2.1.2. beschreven methode. In tegenstelling tot de 4-ethoxy- en 4-piperidinoderivaten, waarbij de oplossing tijdens de reactie geel of geelbruin gekleurd was, kreeg de oplossing na toevoegen van (93) in ether een

oranje-rode kleur. Na stoppen van de reactie met ammoniumnitraat werd de oplossing geelbruin.

4.7.3.2. Analyses

4.7.3.2.1. Chromatografische analyses

De na de opwerking der reactiemengsels verkregen residuën werden in eerste instantie m.b.v. g.l.c. onderzocht. De componenten werden gescheiden op kolom 134 bij 200° met stikstof als draaggas ($F_0(N_2)$ 100 ml/min). De relatieve retentietijden van 4-(4'-pyridyl)pyridine (112), (93), 2-amino- (110) en 3-amino-4-(4'-pyridyl)pyridine (111) bedroegen respectievelijk 1,0, 1,9, 3,1 en 2,7 (absolute retentietijd van (112): 2,3 min). De reactiemengsels van de amineringen bij lage temperatuur bevatten bovendien nog 2-broom- (113), een dibroom- en een tribroom-4-(4'-pyridyl)pyridine.

Relatieve retentietijden: (112) 1,0, (113) 3,3, 3,5-dibroomderivaat 3,8, dibroomderivaat 4,2 en het tribroomderivaat 5,8.

De kwantitatieve analyse werd uitgevoerd op K 134 (200°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min) met 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) als inwendige standaard. Relatieve retentietijd van (124): 1,4. Voor de berekening van de hoeveelheid dibroom- en tribroomderivaat werd dezelfde ijkfactor als die van (113) toegepast.

Dunnelaagchromatografie is ongeschikt voor dit type verbindingen, omdat met de meeste eluentia en silicagel of aluminiumoxide als adsorbens staartvorming optreedt.

4.7.3.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

De verbindingen werden gescheiden met g.l.c. en na elkaar opgevangen in capillairen. De identificatie werd uitgevoerd door opname van het massaspectrum, smeltpuntsbepaling, mengsmeltspuntsbepaling met authentieke preparaten of vergelijking der i.r.-spectra. De resultaten van deze bepalingen zijn als volgt:

4-(4'-Pyridyl)pyridine (112): smp. 114°; mengsmeltpunt met de snelst geëluëerde verbinding: 113–114°.

2-Amino-4-(4'-pyridyl)pyridine (110): smp. 130–131°.

I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3480, 3390 en 1620 cm^{-1} (NH_2).

Massaspectrum: m/e 171 (M), m/e 144 (M–HCN).

3-Amino-4-(4'-pyridyl)pyridine (111): smp. 170–172°.

I.r.-spectrum: absorpties o.a. bij 3490, 3400 en 1620 cm^{-1} (NH_2).

Massaspectrum: m/e 171 (M), m/e 144 (M–HCN).

2-Broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (113): smp. 176–177°.

P.m.r.-spectrum: τ 1,15, breed d, 2 H; τ 1,45, d, 1 H, J = 6 cps; τ 2,20, d, 1 H, J = 2 cps en τ 2,45, m, 3 H, (resp. H-2' en H-6', H-6, H-3, H-5 en H-3' en H-5').

De geïsoleerde dibroomverbinding is niet het 3,5-dibroomisomeer (verg. 4.7.3.2.1.). In analogie met de omzetting van 3-broom-4-ethoxypyridine (20) is dit waarschijnlijk de 2,5-dibroomverbinding. Massaspectrum: m/e 312, 314, 316 (M = 314), m/e 233, 235 (M–Br), m/e 154 (M–2Br). Tribroom-4-(4'-pyridyl)pyridine; massaspectrum: m/e 390, 392, 394, 396 (M = 393), m/e 311, 313, 315 (M–Br), m/e 232, 234 (M–2Br), m/e 153 (M–3Br).

4.7.3.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

4.7.3.3.1. Bereiding uitgangsstof

3-Broom-4-(4'-pyridyl)pyridine (93) werd gesynthetiseerd door bromering van 4-(4'-pyridyl)-pyridine (112) in rokend zwavelzuur. Hiertoe werd 9,4 gram (60 mmol) van (112) langzaam en

onder roeren toegevoegd aan gekoeld rokend zwavelzuur (65% SO_3), waarna deze oplossing met 4,80 g (30 mmol) broom in een toegesmolten buis onder schudden in een oven 15 uur op 200° werd verwarmd. De inhoud van de buis werd uitgegoten op ijs en geneutraliseerd met ammoniak. Er scheidde zich een vast produkt af, dat volgens g.l.c. (K 134; 200°) tenminste drie verbindingen w.o. uitgangsmateriaal bevatte. Verbinding (93) werd in zuivere toestand verkregen door kolomchromatografie van het ruwe produkt met neutraal aluminiumoxide (act. II) als adsorbens en loopmiddel ethylacetaat, ter verwijdering van het uitgangsmateriaal, gevolgd door kolomchromatografie met silicagel (act. 0) en ethylacetaat.

Opbrengst: 30%; smp. 96–97° (uit petroleumether (60–80)).

P.m.r.-spectrum (aceton-d_6): τ 1,08, s, 1 H (H-2); τ 1,23, m, 3 H (H-6, H-2′ en H-6′) en τ 2,45, m, 3 H (H-5, H-3′ en H-5′).

De snelst geëlueerde fractie bij de laatstgenoemde kolomchromatografie bestond uit 2 verbindingen. Ook deze werden op een kolom gescheiden (adsorbens silicagel (act. 0); eluens chloroform/ethylacetaat (2:1)). Deze verbindingen werden d.m.v. de p.m.r.-spectra geïdentificeerd als 3,5-dibroom-4-(4′-pyridyl)pyridine (opbrengst 5%; smp. 130–132°) en 3,3′-dibroom 4-(4′-pyridyl)pyridine (opbrengst 15%; smp. 116–119°).

4.7.3.3.2. Bereiding referentieverbindingen

4-(4′-Pyridyl)pyridine (112) (Fluka A.G.): smp. 114°.

2-Broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (113) werd gesynthetiseerd uit (112) door bromering bij 500° in de gasfase. Deze synthese werd uitgevoerd door (112) en een 5 molaire hoeveelheid broom via afzonderlijke voorverwarmers in een met puimsteen gevulde buis, die op 500° werd gehouden, te brengen en het mengsel daar in 25 sec doorheen te laten stromen (Den Hertog en Wibaut, 1932). Het reactieprodukt werd gedurende 2 dagen geëxtraheerd met chloroform. Het extract bevatte 3 verbindingen, w.o. 65% uitgangsmateriaal. Zuiver (113) werd verkregen door preparatieve d.l.c. (eluens ethylacetaat). Opbrengst 20% (berekend op de hoeveelheid omgezet (112)); smp. 175–177°. Daarnaast werd nog 35% 2,2′-dibroom-4-(4′-pyridyl)pyridine geïsoleerd; smp. 188–190°.

2-Amino-4-(4′-pyridyl)pyridine (110) werd bereid door aminering van (113) met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Opbrengst: 85%; smp. 130–131° (uit benzeen).

3-Amino-4-(4′-pyridyl)pyridine (111) werd gesynthetiseerd door 0,51 g 3-broom-4-(4′-pyridyl)pyridine (93) met 10 ml 25% ammonia en 0,10 g kopersulfaat in een dichtgesmolten buis 18 uur op 140° te verwarmen. Het mengsel werd sterk basisch gemaakt en geëxtraheerd met chloroform. Onomgezet uitgangsmateriaal werd verwijderd door zg. 'droge-kolomchromatografie' met aluminiumoxide en ethylacetaat. Opbrengst aan (111): 65% (berekend op de hoeveelheid omgezet (93)); smp. 170–172° (uit benzeen).

Van genoemde verbindingen werden bevredigende elementair analyses verkregen; de spectra waren in overeenstemming met de voorgestelde structuur.

4.7.4. *Amineringen van 3-broom-4-cyaanpyridine* (94)

4.7.4.1. Uitvoering

De aminering van (94) werd uitgevoerd bij −33° en −75° volgens de in 2.1.1. beschreven methode. De samenstelling van de bij deze processen verkregen mengsels verschilde nauwelijks, zodat in schema 34 uitsluitend de resultaten van de aminering bij −75° is vermeld. De reactiemengsels waren donkerbruin gekleurd en bij het opwerken werd een vrij grote hoeveelheid harsachtig materiaal aangetoond.

4.7.4.2. Analyses

4.7.4.2.1. Chromatografische analyses

De analyse van de reactiemengsels geschiedde met g.l.c. en d.l.c. Met kolom 134 en 242 werd uitgemaakt dat 4-cyaanpyridine (116), 2-broom-4-cyaanpyridine (117) en (94) niet aanwezig waren in het reactiemengsel. De relatieve retentietijden van de produkten 4-aminopyridine (15), 4-amino-3-broompyridine (114), 4-amino-2-broompyridine (8) en 4-amino-3,5-dibroompyridine (115) zijn resp. op K 134 (180°; $F_0(N_2)$ 84 ml/min): (15) 0,33, (114) 1,0, (8) 2,0, (115) 2,1 en op K 242 (215°; $F_0(N_2)$ 27 ml/min): (15) 0,52, (114) 1,0, (8) 2,0, (115) 1,6 (Absolute retentietijden van (114) resp. 2,4 en 3,3 min).

De kwantitatieve g.l.c.-analyse werd uitgevoerd op K 242 (215°; $F_0(N_2)$ 27 ml/min) met 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) als 'marker' (relatieve retentietijd 3,4).

De R_f-waarden bij de d.l.c.-analyse (eluens ethylacetaat): (15) 0,06, (114) 0,18, (8) 0,45, (115) 0,72.

4.7.4.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

Na de voorlopige identificatie met g.l.c. en d.l.c. werden de 4 verbindingen geïsoleerd door middel van preparatieve d.l.c. met ethylacetaat als loopvloeistof. De eerste fractie werd geïdentificeerd als 4-aminopyridine (15). Smp. 155–157°. I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3500, 3420 en 1620 cm^{-1} (NH_2) (identiek met 4-aminopyridine (15)). Massaspectrum: m/e 94 (M), m/e 67 (M–HCN).

De tweede fractie werd gekarakteriseerd als 4-amino-3-broompyridine (114). Smp. 65–70°. I.R.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3530, 3430 en 1620 cm^{-1} (NH_2) (identiek met het spectrum van een authentiek preparaat). Massaspectrum: m/e 172, 174 (M=173), m/e 145, 147 (M–HCN), m/e 93 (M–Br).

De volgende fractie bleek 4-amino-2-broompyridine (8) te zijn. Smp. 96–98°. I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3530, 3440 en 1630 cm^{-1} (NH_2). Massaspectrum: m/e 172, 174 (M=173), m/e 93 (M–Br).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 2,0, d, 1 H, J = 6 cps; τ 3,23, d, 1 H, J = 2 cps; τ 3,48, dd, 1 H, J = 2 en J = 6 cps (resp. H-6, H-3 en H-5) en τ 5,60, breed s, 2 H (NH_2).

De vierde fractie werd geïdentificeerd als 4-amino-3,5-dibroompyridine (115). Smp. 165–170°. I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorpties o.a. bij 3520, 3420 en 1610 cm^{-1} (NH_2). Massaspectrum: m/e 250, 252, 254 (M=252), m/e 171, 173 (M–Br), m/e 144, 146 (M–Br–HCN), m/e 92 (M–2Br).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,55, s, 2 H (H-2 en H-6) en τ 4,80, breed s, 2 H (NH_2).

Bij de preparatieve d.l.c. werd juist boven het opbrengpunt nog een smalle band aangetroffen. Deze werd geëxtraheerd en een massaspectrum hiervan opgenomen. Naast een aantal verontreinigingen werd een hoofdcomponent aangetoond; m/e 122 (M), m/e 106 (M–NH_2), m/e 78 (M–$CONH_2$). Dit is waarschijnlijk pyridine-4-carbonamide.

4.7.4.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

4.7.4.3.1. Bereiding uitgangsstof

3-Broom-4-cyaanpyridine (94) werd in 4 stappen bereid, uitgaande van 4-picoline (Fluka A. G.). Allereerst werd 4-picoline gebromeerd volgens de methode van VAN DER DOES en DEN HERTOG (1965). Daarna werd het gevormde 3-broom-4-picoline geoxideerd met kaliumpermanganaat volgens de methode van VOGEL (1961), beschreven voor 4-picoline. Het gevormde 3-broomisonicotinezuur werd verkregen in een opbrengst van 50%; smp. 228–233°. Deze verbinding (5,30 g) werd gedurende 2 uur gekookt met 15 ml thionylchloride. Na afdestilleren van de overmaat thionylchloride werd 50 ml droge chloroform aan het residu toegevoegd en droog ammoniakgas doorgeleid, aanvankelijk onder koelen in ijswater. Vervolgens werd 25

ml geconcentreerde ammonia toegevoegd en de waterige oplossing 3 maal met 75 ml chloroform geëxtraheerd. Na drogen van de oplossing en afdestilleren van de chloroform werd 4,95 g ruw 3-broompyridine-4-carbonamide verkregen; smp. 167° (uit water). Tenslotte werd 3,60 g van het carbonamide gedurende 2½ uur gekookt met een mengsel van 15 ml fosforylchloride en 15 ml tolueen. Na afdestilleren van de beide vloeistoffen *in vacuo* werd ijs toegevoegd aan het residu en alkalisch gemaakt met kaliumcarbonaat. Het precipitaat werd na drogen hergekristalliseerd in een mengsel van benzeen en petroleumether (60-80) (1:1). Opbrengst 75%; smp. 93–94°.

I.r.-spectrum ($CHCl_3$): absorptie o.a. bij 2240 cm^{-1} (CN).

Massaspectrum: m/e 182, 184 (M=183), m/e 103 (M–Br), m/e 76 (M–Br–HCN). P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 0,93, s, 1 H; τ 1,15, d, 1 H, J = 5 cps en τ 2,33, d, 1 H, J = 5 cps (resp. H-2, H-6 en H-5).

De elementair analyse leverde een goed resultaat op.

4.7.4.3.2. Bereiding referentieverbindingen

4-Aminopyridine (15) (Cilag-Chemie); smp. 158°.

4-Amino-2-broom- (8) en *4-amino-3-broompyridine* (114) werden bereid volgens de methode van Den Hertog (1945); smp. resp. 97–98,5° en 69,5–70,5° (Lit.: smp. resp. 97,5–98,5° en 69,5–70,5°).

4-Amino-3,5-dibroompyridine (115) werd gesynthetiseerd door bromering van 4-aminopyridine (15); opbrengst 90%; smp. 169–170°.

4-Cyaanpyridine (116) (Merck); smp. 83°.

2-Broom-4-cyaanpyridine (117) (smp. 75–77°) was aanwezig in de preparatenverzameling van het Wageningse laboratorium.

5. BROOMVERPLAATSING BIJ INWERKING VAN KALIUMAMIDE OP ENIGE DIBROOM-, TRIBROOM- EN BROOM-CHLOOR-DERIVATEN VAN 4-ETHOXYPYRIDINE

5.1. Inleiding

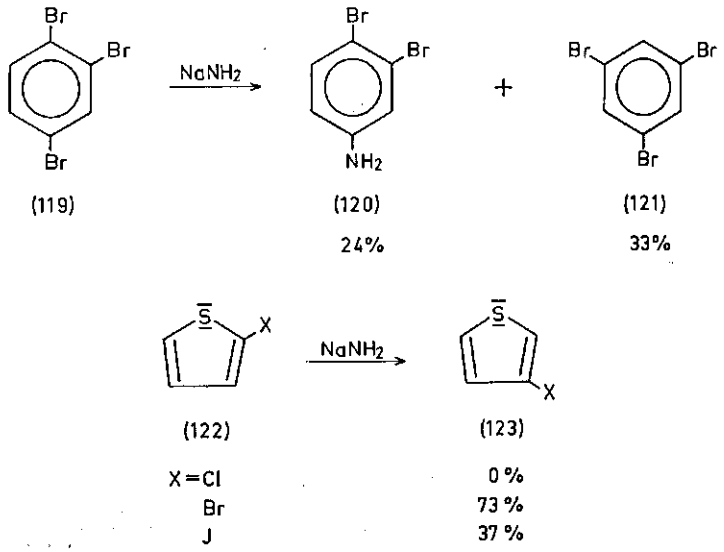
Ter verklaring van het verloop van enkele in de vorige hoofdstukken beschreven reacties hebben wij het optreden van broomverplaatsingen aangenomen. Van halogeenverplaatsingen zijn in de gehele organische chemie tal van voorbeelden bekend. Dit reactietype is gevonden bij alifatische en aromatische verbindingen, onder invloed van de meest uiteenlopende reagentia en de aanwezigheid in de substraatmoleculen van diverse groepen, die halogeenverplaatsingen bevorderen. Studie van het mechanisme van deze reacties heeft aangetoond dat het halogeen zich als anion, kation en atoom verplaatsen kan in zure, basische en neutrale media.

Van halogeenmigraties in halogeenarenen en -hetarenen onder invloed van sterke basen zijn in de laatste jaren talrijke voorbeelden gevonden. Deze verplaatsingen treden niet alleen op bij halogeenderivaten van 'π-deficiënte' carbocyclische en heterocyclische verbindingen, maar ook bij 'π-excessieve' vijfringsystemen.

Naast de in 3.1. beschreven broomverhuizing in 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 3-broom-2,4-diëthoxypyridine (37) (Pieterse en Den Hertog, 1962) wordt er ook melding gemaakt van een door base gekatalyseerde broomverhuizing bij de inwerking van natriumamide in vloeibare ammoniak op 1,2,4-tribroombenzeen (119), leidend tot 3,4-dibroomaniline (120) en 1,3,5-tribroombenzeen (121) (Wotiz en Huba, 1959; schema 36). Deze reactie is daarna met gebruik van andere sterke basen uitgebreid onderzocht door Bunnett en medewerkers (Moyer en Bunnett, 1963; Bunnett en Moyer, 1971; Bunnett en Scorrano, 1971; McLennan en Bunnett, 1971).

De halogeenverhuizing in genoemde 5-ringsystemen is bestudeerd bij 5-halogeen-3-methylisothiazoolderivaten (De Bie en Van der Plas, 1968), 5-broom-1-methylimidazool (De Bie en Van der Plas, 1969), 5-broom-1-fenyl-3-methylpyrazool (De Bie e.a., 1973) en 2-halogeenthiofenen (122) (Reinecke en Adickes 1968; Reinecke e.a., 1971). Het gemeenschappelijke bij de halogeenmigraties in deze 5-ringen is, dat een α-halogeenisomeer wordt omgezet in een β-halogeenverbinding. Een dergelijke verplaatsing wordt toegelicht in schema 36 aan de hand van het voorbeeld van de 2-halogeenthiofenen (122).

Bij de reacties met kaliumamide in vloeibare ammoniak treden de halogeenverhuizingen in de regel naast amineringen op. In dit hoofdstuk worden nu halogeenverplaatsingen beschreven bij verbindingen met een zodanige structuur dat zij relatief in mindere mate aanleiding geven tot amineringen. Verder zijn migratiereacties van laatstbedoelde, maar ook van andere halogeenhetarenen



SCHEMA 36

onderzocht met kaliumamide in een medium, waarvan door ons werd verwacht, dat het de halogeenverplaatsing zou bevorderen en de aminering tegengaan, nl. in vloeibare ammoniak met een overmaat ether. De bruikbaarheid daarvan was reeds bij reacties van andere halogeenderivaten gebleken (verg. de isomerisatie van 1,2,4-tribroombenzeen (119) in 1,3,5-tribroombenzeen (121) onder invloed van kaliumanilide in mengsels van vloeibare ammoniak en ether (BUNNETT en FEIT, 1971) en de aminering van 2,3-dibroomchinoline, die in vloeibare ammoniak tot een gecompliceerd mengsel van amino-broomderivaten en omzettingsprodukten daarvan leidt, maar in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether (1:19) bij –70° uitsluitend tot 2,4-dibroomchinoline (DEN HERTOG en BUURMAN, 1973)). In een nog te publiceren onderzoek werd gevonden, dat bij de omzetting van 2,3,6-tribroompyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak/ether bij –70° nagenoeg uitsluitend broomverplaatsing (tot 2,4,6-tribroompyridine) en een koppelingsreactie (verg. 1.1.2.2.) waargenomen werden, terwijl in vloeibare ammoniak wederom een ingewikkeld reactiemengsel ontstaat.

De door kaliumamide gekatalyseerde broommigraties werden bestudeerd met polybroomderivaten van 4-ethoxypyridine. Ook werden enige broomchloor-4-ethoxypyridinen in het onderzoek betrokken, waarin het chlooratoom de elektronendichtheid in de ring vermindert, de door afsplitsing van een proton gevormde carbanionen stabiliseert en verder een plaats in het gesubstitueerde pyridinemolecuul voor protonabstractie en een daarop volgende broomadditie blokkeert.

Ter verifiëring van de gepostuleerde mechanismen werden ook proeven uitgevoerd, waarbij 2 substraten tezamen met het kaliumamide in reactie werden gebracht.

In dit deel van het onderzoek is veel materiaal bijeengebracht. De experimentele resultaten worden als volgt gepresenteerd: eerst reacties van de dibroom- en tribroomderivaten en daarna een beschrijving van enkele experimenten die zijn uitgevoerd met het oog op een beter begrip van het mechanisme. De omzettingen van de substraten in vloeibare ammoniak en in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether worden gezamenlijk vermeld. Het leek ons nuttig, om het materiaal overzichtelijk in discussie te kunnen brengen, telkens een toelichting daarop te geven en de samenhang van de verkregen resultaten vast te stellen. Eerst aan het einde van het hoofdstuk worden de mechanismen van de onderzochte processen uitvoerig besproken.

5.2. Resultaten

5.2.1. *Reacties van de dibroom-4-ethoxypyridinen*

De reacties van de dibroom-4-ethoxypyridinen met kaliumamide werden uitgevoerd in vloeibare ammoniak bij –75° zoals beschreven in 2.1.1. en in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether (5 vol. % ammoniak) bij –70°, zoals beschreven in 2.1.2. Van de 4 mogelijke isomere dibroomderivaten werd het gedrag van het 2,6-dibroomderivaat (124) met kaliumamide niet onderzocht, omdat het bij de omzetting van de andere dibroomverbindingen steeds als eindprodukt wordt gevormd en wellicht alleen nog verder reageert volgens een langzame aminering. De resultaten van de reacties worden vermeld in tabel 10.

Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 2,3-dibroom-4-

Tabel 10. Reacties van 2 mmol dibroom-4-ethoxypyridine en 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak bij –75° en 200 ml vloeibare ammoniak/ether (vol. verh. 1:19) bij –70°.

Produkten (derivaat van 4-ethoxypyridine) (opbrengst in mol. %)	Reacties van het dibroomderivaat van 4-ethoxypyridine, gesubstitueerd op					
	2 en 3 (42) in		2 en 5 (50) in		3 en 5 (27) in	
	NH_3 15 min	NH_3-ether 5 uur	NH_3 15 min	NH_3-ether 5 uur	NH_3 15 min	NH_3-ether 5 uur
ongesubstitueerd (26)	–	–	–	–	5–8	–
3-broom- (20)	–	–	–	–	–	50–55
2-amino- (22)	–	20–25	–	20–25	5–10	–
2,5-dibroom- (50)	50–55	5–8	70–75	10–15	50–55	+
2-amino-5-broom- (28)	40–45	–	10–15	–	10–15	–
2,6-dibroom- (124)	–	30–35	–	20–25	+	3–4
2,3,5-tribroom- (125)	–	+	–	+	+	+
2,3,6-tribroom- (126)	–	25–30	–	25–30	2–3	25–30
uitgangsmateriaal	–	+	70–75	10–15	+	+

ethoxypyridine (42) ontstaat dus een mengsel van 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) en 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28). Als we de reactietijd van 15 min. verkorten tot 5 min. wordt (42) uitsluitend omgezet in (50). Wij kunnen hier dus onderstellen dat eerst een snelle isomerisatie van (42) in (50) plaatsvindt en daarna een langzame omzetting van (50) in (28).

Zoals uit het bovenstaande te verwachten was, ontstaat ook uit 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) in vloeibare ammoniak alleen 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28). Bij de reactie in een mengsel van ether en vloeibare ammoniak ontstaat zowel uit 2,3- (42) als uit 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) een zelfde reactiemengsel en wel één van geheel andere samenstelling dan in vloeibare ammoniak. Overeenkomstig onze verwachting treden hier broomverhuizingen van meer ingrijpende aard op.

De omzetting van 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) in vloeibare ammoniak wordt kennelijk ingeleid door een omzetting in 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) en voor een klein gedeelte tot 3-broom-4-ethoxypyridine (20), waarna verbinding (50) voor een deel wordt geamineerd tot 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28), terwijl (20) op de bekende wijze doorreageert tot 4-ethoxypyridine (26) en 2-amino-4-ethoxypyridine (22) (verg. tabel 2). In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether vindt een disproportionering van (27) plaats, waarbij 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) worden gevormd in een verhouding van 2:1.

In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether kan in de isomere dibroom-4-ethoxypyridinen (42), (50) en (27) het broomatoom verhuizen van de ene β-plaats in het pyridinemolecuul naar de andere ((42) → (50)), van een β-plaats naar een α-plaats ((50) → (124); (27) → (50)) en van een β-plaats naar een α′-plaats ((42) → (124)).

5.2.2. *Reacties van de tribroom-4-ethoxypyridinen*

Deze reacties hebben wij op dezelfde wijze als die van de dibroomderivaten uitgevoerd. De resultaten zijn vermeld in tabel 11.

TABEL 11. Reacties van 2 mmol tribroom-4-ethoxypyridine en 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak bij −75° en 200 ml vloeibare ammoniak/ether (vol. verh. 1:19) bij −70°.

Produkten (derivaat van 4-ethoxypyridine) (opbrengst in mol. %)	Reactie van het tribroomderivaat van 4-ethoxypyridine, gesubstitueerd op			
	2, 3 en 5 (125) in		2, 3 en 6 (126) in	
	NH_3 15 min	NH_3-ether 5 uur	NH_3 15 min	NH_3-ether 5 uur
2,5-dibroom- (50)	40–45	+	–	–
2-amino-5-broom- (28)	10–15	–	–	–
2,6-dibroom- (124)	+	5–8	+	2–3
2,3,6-tribroom- (126)	35–40	85–90	90–95	90–95

Het blijkt dat 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak wordt gedebromeerd tot 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) en isomeriseert tot 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126), terwijl in vloeibare ammoniak/ether praktisch uitsluitend de isomerisatie verloopt. Het 2,3,6-tribroomderivaat (126) wordt in de beide oplosmiddelen zeer langzaam gedebromeerd tot 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124). De isomerisatie van (125) tot (126) is wederom een voorbeeld van een verhuizing van een broomatoom van een β- naar een α-plaats.

5.2.3. *Reacties van 2 substraten tezamen*

Ter verifiëring van de hypotheses over het verloop van de hierboven genoemde omzettingen werden een aantal reacties uitgevoerd, waarin 2 substraten gezamenlijk in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak of in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether werden gebracht. De resultaten zijn vermeld in tabel 12.

Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak of in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether kunnen de twee verschillende halogeen-4-ethoxy-

TABEL 12. Reacties van mengsels van 2 substraten (beide 1 mmol) met 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak of 200 ml vloeibare ammoniak/ether (vol. verh. 1:19)

Produkten* (derivaat van 4-ethoxypyridine)	Reactie van 2 derivaten van 4-ethoxypyridine, gesubstitueerd met			
	2,3,5-tribroom- (125) en 3-broom- (20) in	2,3-dibroom- (42) en 3-chloor- (89) in	2,3,6-tribroom- (126) en 2-broom- (59) in	2,3,6-tribroom- (126) en 2,3-dibroom- (42) in
	NH_3 15 min bij −75°	NH_3 15 min bij −33°	NH_3-ether 5 uur bij −70°	NH_3-ether 5 uur bij −70°
ongesubstitueerd (26)	4–6	–	–	–
2-amino- (22)	9–12	9–12	10–15	6–9
2,5-dibroom- (50)	70–75	–	6–9	9–12
2-amino-5-broom- (28)	+	30–35	–	–
2,6-dibroom- (124)	–	–	30–35	5–8
2,3,6-tribroom- (126)	6–9	–	20–25	55–60
overige verbindingen	–	15–20[d] 6–9[e] spoor[f]	–	–
uitgangsmateriaal	–	15–20[a]	6–9[b]	5–8[c]

* Opbrengst in mol. %, berekend op de totale hoeveelheid pyridinederivaat
[a] 3-chloor-4-ethoxypyridine (89); [b] 2-broom-4-ethoxypyridine (59);
[c] 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42); [d] 4-amino-3-chloorpyridine (95);
[e] 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127); [f] 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137)

pyridinen afzonderlijk worden omgezet of onderlinge reacties onder invloed van de base aangaan. De resultaten van de afzonderlijke omzettingen zijn reeds in de tabellen 10 en 11 vermeld.

Uit de samenstelling van het reactiemengsel, dat gevormd werd door 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) tezamen in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak te laten reageren, kan berekend worden dat ongeveer 40% van de 2 substraten een onderlinge reactie aangaat. Deze onderlinge reactie blijkt uit de vorming van 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) in een opbrengst, die hoger is dan wordt berekend met de getallen voor de afzonderlijke omzetting van (20) en (125) (zie tabel 2 en 11).

Om meer gegevens te krijgen over de reactie van 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) in vloeibare ammoniak, waarbij deze stof zeer snel en onafhankelijk van de concentratie isomeriseert tot (50), werd (42) tezamen met 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) met de base behandeld. Daarbij werd gevonden dat voor 15–20% een onderlinge reactie plaatsvindt. Wij kunnen aannemen, dat 2-amino-4-ethoxypyridine (22) en 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) volgens een directe aminering gevormd zijn uit 2-broom-4-ethoxypyridine (59) en 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136), welke verbindingen ontstaan zijn door een uitwisseling van een broomatoom tussen (42) en (89).

Zowel in vloeibare ammoniak als in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether wordt 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) zeer langzaam omgezet door kaliumamide (zie tabel 11). Nu blijkt uit de twee in tabel 12 laatstvermelde reacties en met name uit de vergelijking van de gevormde hoeveelheden 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) dat 2-broom-4-ethoxypyridine (59) onder invloed van kaliumamide in vloeibare ammoniak/ether in staat is om (126) gedeeltelijk te debromeren onder vorming van (124), terwijl 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) onafhankelijk van (126) wordt omgezet. Een van elkaar onafhankelijke omzetting van (126) en (59) zou immers leiden tot een reactiemengsel bestaande uit 50% 2-amino-4-ethoxypyridine (22) en 50% (126). Op grond van de resultaten moeten we echter een initiële vorming van 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) en 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) aannemen. Laatstgenoemde verbinding wordt omgezet tot de in tabel 10 vermelde produkten. Bij de van elkaar onafhankelijke omzetting van (126) en (42) wordt de ingezette hoeveelheid (126), vermeerderd met de hoeveelheid die ontstaat uit (42) aangetoond. Deze resultaten hebben bepaalde consequenties voor het mechanisme van de broomverplaatsing in (42) of (50) (verg. 5.3.2.1.).

5.2.4. *Reacties van enige broom-chloor-4-ethoxypyridinen*

5.2.4.1. Met het chlooratoom op een α-plaats

De inwerking van kaliumamide op 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) is onderzocht; de resultaten zijn vermeld in tabel 13.

Op dezelfde wijze als (42) isomeriseert 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) onder invloed van kaliumamide in vloeibare ammoniak tot 5-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (129). In vloeibare ammoniak/ether verhuist een

TABEL 13. Reacties van 2 mmol 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) met 8 mmol kaliumamide in 50 ml vloeibare ammoniak bij –75° en in 200 ml vloeibare ammoniak/ether (vol. verh. 1:19) bij –70°

Produkten (derivaat van 4-ethoxypyridine) (opbrengst in mol. %)	Reactie van 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) in	
	NH_3 10 min	NH_3-ether 5 uur
5-broom-2-chloor- (129)	90–95	5–8
6-broom-2-chloor- (130)	–	10–15
2-chloor- (131)	–	30–35
2,3-dibroom-6-chloor- (132) en/of 2,5-dibroom-6-chloor-(133)	–	25–30
uitgangsmateriaal	–	6–9

broomatoom van de 3- naar de 5-plaats, van de 3- naar de 6-plaats en disproportioneert (128) tot 2-chloor-4-ethoxypyridine (131) en 2,3-dibroom- (132) of 2,5-dibroom-6-chloor-4-ethoxypyridine (133). Het is niet gelukt de twee laatstgenoemde verbindingen te scheiden.

5.2.4.2. Met het chlooratoom op een β-plaats

Van de 3 mogelijke isomeren zijn 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) en 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) in reactie gebracht met kaliumamide in de telkens gebruikte oplosmiddelen. De resultaten van de door base gekatalyseerde broommigraties in deze substraten zijn vermeld in tabel 14.

De omzetting van 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) geschiedt in beide oplosmiddelen in een langzame reactie onder vorming van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) en 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137). Dit is in ons

TABEL 14. Inwerking van 8 mmol kaliumamide op 2 mmol 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) of 2 mmol 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) in 50 ml vloeibare ammoniak bij –75° of 200 ml vloeibare ammoniak/ether (vol. verh. 1:19) bij –70°

Produkten (derivaat van 4-4-ethoxypyridine) (opbrengst in mol. %)	Reactie van het monobroomderivaat van 3-chloor-4-ethoxypyridine, gesubstitueerd op			
	2 (134) in		5 (135) in	
	NH_3 10 min	NH_3-ether 5 uur	NH_3 20 min	NH_3-ether 5 uur
3-chloor- (89)	28–32	15–20	30–35	55–60
2-broom-5-chloor- (136)	+	+	20–25	–
2-amino-5-chloor- (127)	–	–	10–15	–
2,6-dibroom-3-chloor-(137)	28–32	15–20	15–20	25–30
uitgangsmateriaal	28–32	50–55	–	–

onderzoek het enige voorbeeld van een intermoleculaire verhuizing van broom van een α-plaats in het ene pyridinederivaat naar een α-plaats in een ander molecuul.

De verbindingen (89) en (137) worden ook gevormd uit 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) bij inwerking van kaliumamide. In vloeibare ammoniak/ether zijn het de enige produkten; in vloeibare ammoniak ontstaan ook nog 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) en 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127).

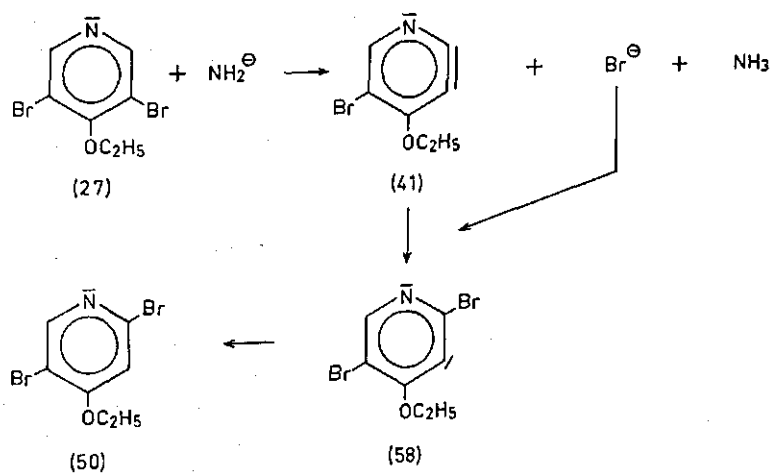
5.3. Mechanismen van de broommigraties

5.3.1. *Algemene opmerkingen*

5.3.1.1. Broommigratie via een didehydroverbinding

Gevonden is dat halogenide-ionen kunnen adderen aan de drievoudige binding in didehydroverbindingen, welke gevormd kunnen worden door inwerking van sterke basen op halogeenbenzenen (Wittig en Hoffmann, 1962), en wel zodanig dat het halogenide-ion zich hecht aan het koolstofatoom dat zo ver mogelijk van een elektronenzuigende groep verwijderd is.

Zo zou bijv. de isomerisatie van 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) tot 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) te verklaren zijn (zie schema 37). Onder invloed van het kaliumamide ontstaat 5-broom-4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (41) en een bromide-ion. Dit bromide-ion hecht zich aan C-2 onder vorming van carbanion (58), dat door opname van een proton overgaat in (50). Dit mechanisme zou echter slechts isomerisaties van deze soort kunnen verklaren. Wanneer men een dergelijk type omzetting zou aannemen voor de disproportioneringen, zou men omzettingen van didehydroverbindingen moeten onderstellen, die onbekend en ook zeer onwaarschijnlijk zijn.



Schema 37

Een bezwaar is verder dat in het onderzoek over reacties van halogeenhetarenen met sterke basen geen enkele aanwijzing is verkregen voor het intermediaire voorkomen van een 4-gesubstitueerd didehydropyridinederivaat. Wij menen dan ook een broomverplaatsing volgens een EA-mechanisme te moeten uitsluiten.

5.3.1.2. Broommigratie door overdracht van een bromoniumion

Een aannemelijk mechanisme voor de waargenomen broommigraties is een omzetting waarbij als essentiële stap een positief broomion van een broompyridinederivaat naar een hetarylanion wordt overgedragen. Het mechanisme bestaat dus hierin dat een nucleofiele substitutie door een hetarylanion op het broomatoom van een hetarylbromide plaatsvindt, waarbij een hetarylanion afsplitst.

$$\text{Hetar}:^{-} + \text{Br-Hetar}' \rightarrow \text{Hetar-Br} + \text{Hetar}:'^{-}$$

De overdracht van een bromoniumion kan worden vergeleken met de protonoverdracht, als een base reageert met een Brønsted-zuur ter vorming van een nieuwe base en een nieuw zuur. Evenmin als een proton kan het positieve broom niet vrij in de oplossing bestaan. Nucleofiele substituties door carbanionen op een halogeenatoom zijn in een ander verband bekend en wel bij de reactie van ethyleenbromide en -jodide met het difenylmethide-ion in vloeibare ammoniak (KOFRON en HAUSER, 1968). Het zal duidelijk zijn dat het meer of minder stabiel zijn van de carbionen van invloed is op de broomverplaatsing volgens een bromoniumionoverdracht. Tengevolge van de aanwezigheid van de ringstikstof is het 4-gesubstitueerde pyridyl-3-anion stabieler dan het 4-gesubstitueerde pyridyl-2-anion (ABRAMOVITCH e.a., 1967). Verder wordt de vorming en de stabiliteit van hetarylanionen bevorderd, wanneer deze met halogeenatomen gesubstitueerd zijn; een *ortho*-broom- of *ortho*-chlooratoom stabiliseert het anionische centrum (HINE en LANGFORD, 1962).

Het is daarom te verwachten dat het gemakkelijkst pyridylanionen ontstaan met een anionisch centrum op een β-plaats en *ortho* t.o.v. een halogeenatoom. Dit geldt dan zowel voor de vorming van het carbanion door protonabstractie als door bromoniumionabstractie.

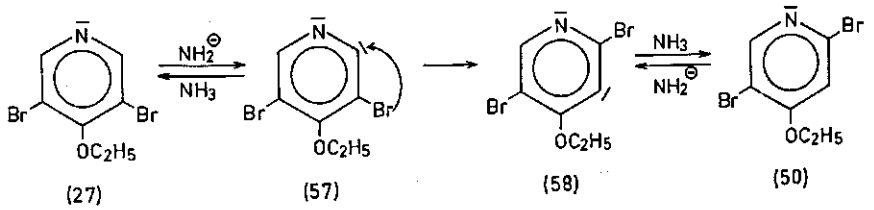
In plaats van een directe overdracht van een positief broomion van een hetarylbromide naar een hetarylanion kan het ook uit het hetarylbromide worden geabstraheerd door het amide-ion en door het gevormde broomamine weer worden afgestaan aan een hetarylanion. Een argument tegen een dergelijk mechanisme is dat het reactieve broomamine praktisch uitsluitend met hetarylanionen zou moeten reageren in plaats van door de in grotere hoeveelheid aanwezige amide-ionen te worden omgezet in hydrazine en bromide-ionen (verg. 3.3.3.). Als dit mechanisme een belangrijke rol zou spelen, zouden we hogere opbrengsten aan gedebromeerd materiaal moeten vinden. Een broomverplaatsing volgens dit mechanisme kan echter niet volledig uitgesloten worden. Een aanwijzing dat broomamine een rol speelt bij de door base gekatalyseerde broommigraties is verkregen bij de bestudering van de omzetting van 2-broom-

benzo[b]thiofeen in het 3-broomderivaat onder invloed van kaliumamide (De Bie e.a., 1973).

De waargenomen isomerisaties en/of disproportioneringen bij de in 5.1. genoemde tribroombenzenen, halogeenisothiazolen, broomimidazolen, broompyrazolen en halogeenthiofenen worden eveneens verklaard met de overdracht van een positief halogeenion.

5.3.1.3. Broommigratie volgens een 1,2-shift

De disproportioneringen zijn duidelijk intermoleculaire processen, terwijl de isomerisaties zich ook met een intermoleculaire broommigratie laten verklaren. Daarnaast is echter een intramoleculair proces niet uit te sluiten. Bij de isomerisatie van bijv. 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) in het 2,5-dibroomderivaat (50) zou men hebben kunnen denken aan een dergelijke intramoleculaire 1,2-verhuizing van broom van C-3 naar C-2 (zie schema 38).



Schema 38

Na vorming van het anion (57) verschuift het broomatoom zonder de bindingselektronen (dus als bromoniumion) op de een of andere wijze naar het elektronenpaar van de carbanionische C-2. Deze verschuiving resulteert in de vorming van een stabieler pyridylanion. Hoe de broomverschuiving verloopt is echter niet uit te maken; mogelijk speelt het amide-ion hierbij een rol of wordt een intermediaire 3-ring gevormd, waarbij de lege d-banen van het broomatoom betrokken zijn. Doordat het pyridylanion (58) een proton van het oplosmiddel bindt, ontstaat 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50).

Er is ons geen voorbeeld bekend van een 1,2-shift van een halogeenatoom naar een carbanionische plaats. Dit is echter geen reden om een dergelijke shift onwaarschijnlijk te achten. Zo wordt er bijvoorbeeld wel melding gemaakt van een intramoleculaire verhuizing van een trialkyl- of triarylsilylgroep van een zuurstofatoom naar een anionisch stikstofatoom (West en Boudjouk, 1973) of van een koolstofatoom naar een carbanionisch centrum (Eisch en Tsai, 1973).

5.3.2. *Mechanismen van de onderzochte omzettingen*

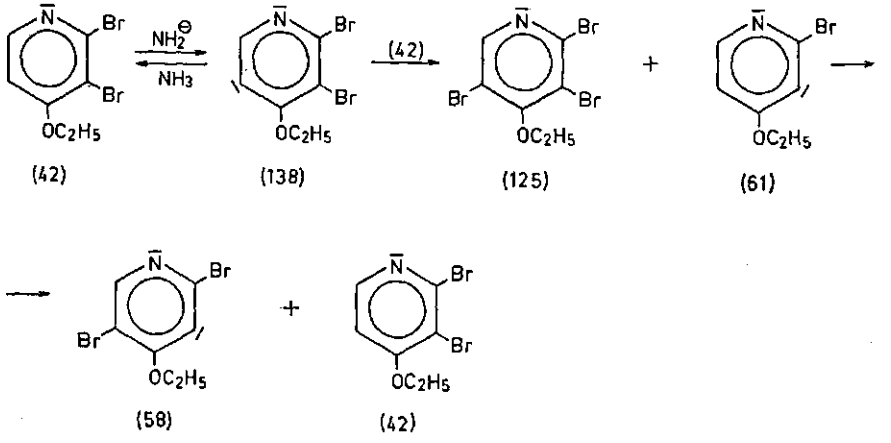
Wij veronderstellen dat de door kaliumamide gekatalyseerde broommigratie in dibroom-, tribroom- en broom-chloor-4-ethoxypyridinen verloopt volgens een positieve-broomoverdracht van een geschikt substraat naar een carbanion, of anders gezegd: het carbanion voert een nucleofiele substitutie op het broom-

atoom uit, waarbij een ander carbion afsplitst. Met dit mechanisme zal de vorming van de in de tabellen 10 t.e.m. 14 vermelde produkten worden verklaard.

Het verschil in produktvorming tussen de reacties die in vloeibare ammoniak en die in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether zijn uitgevoerd, is moeilijk te verklaren. In vloeibare ammoniak is zowel de base als het substraat, al dan niet in de gedeprotoneerde vorm, oplosbaar. De carbionen worden door de ammoniak sterk gesolvateerd. In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether lost het kaliumamide nauwelijks op, terwijl het substraat goed oplosbaar is. In dit medium zullen de carbanionen reactiever zijn dan in de vloeibare ammoniak.

5.3.2.1. Mechanismen voor de omzetting van 2,3- (42) en 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50)

Aangezien uit (42) in vloeibare ammoniak geen andere produkten dan 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) en 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) werden gevormd, is ook in dit geval gedacht aan een intramoleculaire verhuizing van het broomatoom en wel van C-3 naar C-5. Dit lijkt echter onwaarschijnlijk, mede omdat gevonden is dat 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) in staat is om het verhuizende broomatoom gedeeltelijk op te nemen (zie experiment vermeld in tabel 12). Voor de reactie in vloeibare ammoniak wordt nu het in schema 39 weergegeven verloop gepostuleerd.

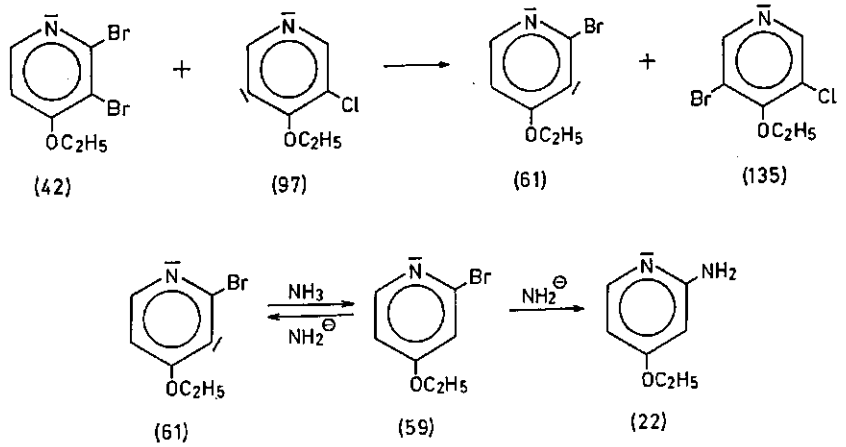


SCHEMA 39

Na abstractie van het proton van C-5 in (42) voert het carbanion (138) een nucleofiele substitutie uit op het β-broomatoom, waarbij (125) ontstaat en een carbanion (61) afsplitst. Omdat (125), het uit (61) gevormde 2-broom-4-ethoxypyridine (59) en 2-amino-4-ethoxypyridine (22) niet konden worden aangetoond, nemen we aan dat er een complexering van de elektronendeficiënte ring van (125) en carbanion (61) plaatsvindt, waardoor deze dicht bij elkaar in de buurt

blijven en uitsluitend op bovengenoemde manier doorreageren tot het 2,5-dibroom-4-ethoxylpyridyl-3-anion (58) en een molecuul (42). In vloeibare ammoniak, waarin anion (58) is gestabiliseerd, verlopen geen andere broommigraties. Een aminering van 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) tot 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) volgens een AE-mechanisme kan nog wel optreden.

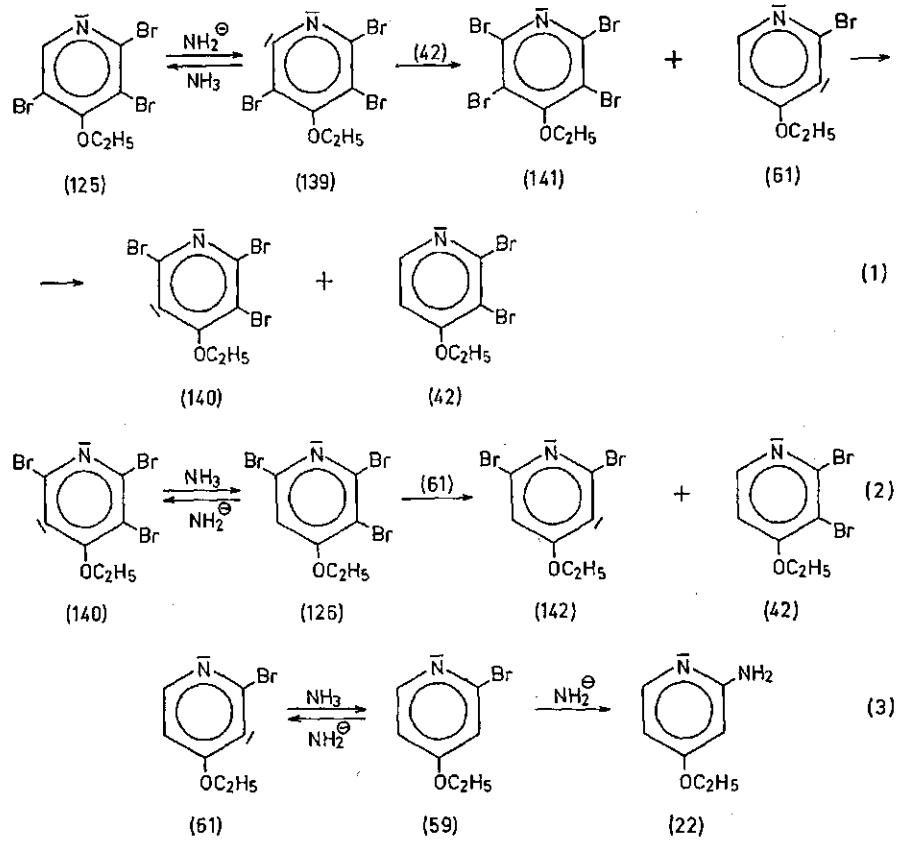
In aanwezigheid van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89), gedeeltelijk in de vorm van carbanion (97), wordt het β-broomatoom van (42) ook door dit anion geabstraheerd. Het ontstane carbanion (61) wordt na protonering geamineerd tot (22), terwijl het broom-chloorderivaat (135) doorreageert zoals beschreven in 5.2.4.2. (zie schema 40).



SCHEMA 40

In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether leiden de inwerkingen van kaliumamide op (42) en 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) tot dezelfde resultaten. We nemen aan dat ook in dit milieu de omzetting van (42) in eerste instantie verloopt als weergegeven in schema 39. Zowel door een broomoverdracht van (42) naar carbanion (138) bij de omzetting van (42) (zie schema 39), als door een broomoverdracht van (50) naar het 2,5-dibroom-4-ethoxypyridyl-3-anion (58) bij de omzetting van (50), ontstaan 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) en 2-broom-4-ethoxypyridyl-3-anion (61). Uitgaande van deze 2 produkten wordt de vorming van 2-amino-4-ethoxypyridine (22), 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) en 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) verklaard. De verbindingen (125) en (61) kunnen blijkbaar in de vloeibare ammoniak/ether wel onafhankelijk van elkaar doorreageren. De wijze waarop dit gebeurt is gegeven in schema 41.

De verklaring voor het onstaan van 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) wordt gegeven in stap 1. Nadat het amide-ion het proton van (125) heeft afgesplitst, abstraheert het gevormde carbanion (139) een positief broomion van (42), wat resulteert in de vorming van 2,3,5,6-tetrabroom-4-ethoxypyridine

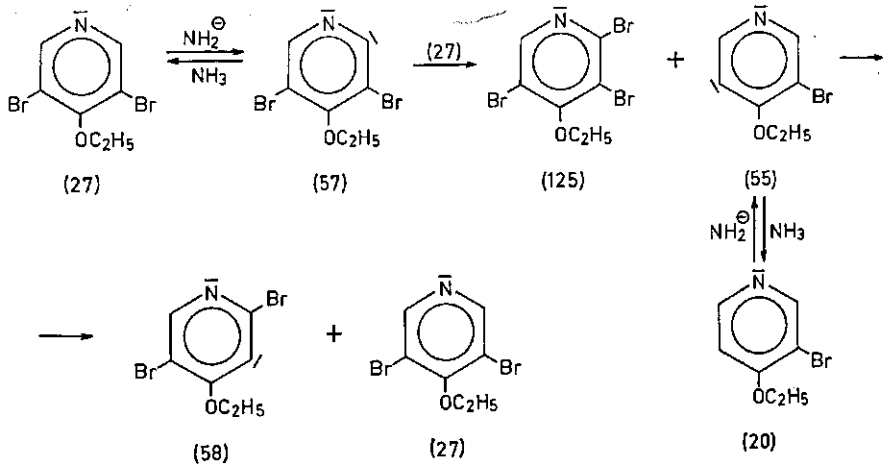


SCHEMA 41

(141) en carbanion (61). Verbinding (141) zal onder invloed van (61) zeer snel worden gedebromeerd. Het 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) ontstaat door debromering van (126). Deze debromering geschiedt maar voor een zeer klein gedeelte door het amide-ion (verg. tabel 11). Verder wordt verondersteld dat van de in de oplossing aanwezige carbanionen (61) of 2,3-dibroom-4-ethoxypyridyl-5-anion (138) in staat zijn een nucleofiele substitutie op het β-broomatoom in (126) onder afsplitsing van carbanion (142) te bewerkstelligen. Uit reacties, waarvan de resultaten zijn vermeld in tabel 12, blijkt dat wanneer (126) in reactie wordt gebracht met 2-broom-4-ethoxypyridine (59) een grote hoeveelheid van (124) wordt gevormd, terwijl 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) geheel onafhankelijk van (126) wordt omgezet. Hieruit wordt geconcludeerd dat genoemde experimenten de in stap 2 gepostuleerde debromering door (61) bevestigen. De hoeveelheid 2-amino-4-ethoxypyridine (22) ontstaat door protonering van (61), gevolgd door een aminering (stap 3).

5.3.2.2. Mechanismen voor de omzetting van 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27)

Anders dan bij de omzetting van 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) wordt (27) in vloeibare ammoniak niet uitsluitend in het 2,5-dibroomderivaat (50) of het 2-amino-5-broomderivaat (28) omgezet. Dit verschil wordt veroorzaakt door de grotere basiciteit van het 3-broom-4-ethoxypyridyl-5-anion (55) vergeleken met die van het 2-broom-4-ethoxypyridyl-3-anion (61). Carbanion (55) wordt na vorming gedeeltelijk geprotoneerd door de ammoniakmoleculen. Verder verloopt de omzetting analoog (zie schema 42).



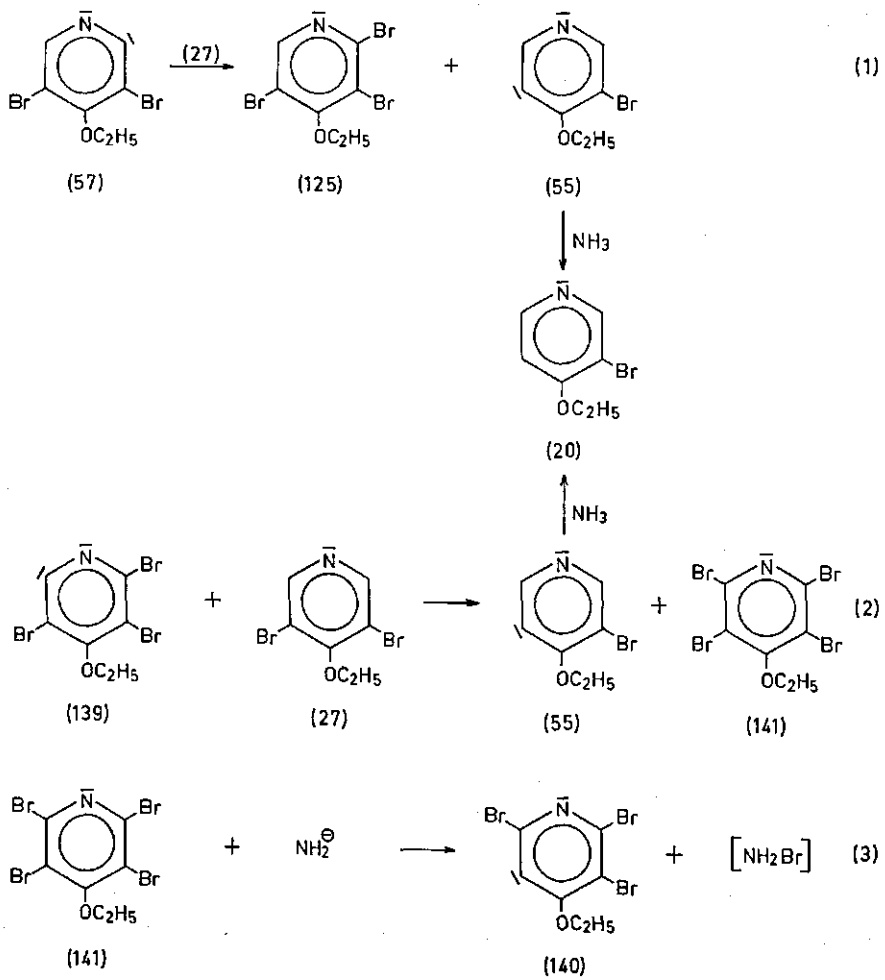
SCHEMA 42

De tribroomverbinding (125) en carbanion (55) reageren niet volledig door tot (58) en (27); (125) wordt voor een klein deel onafhankelijk van (55) omgezet in (50), (28) en (126) (verg. tabel 11), terwijl (55) voor een klein deel wordt geprotoneerd tot (20), waarop kaliumamide op reeds bekende wijze inwerkt. Ter verifiëring van het voorgestelde reactieverloop werden (125) en (20) tezamen in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak bij −75° gebracht. De produkten en de opbrengst, zoals vermeld in tabel 12, zijn ongeveer dezelfde als die van de reactie van (27) onder dezelfde omstandigheden.

In hoofdstuk 3 zijn de resultaten van de inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-broom-2-deutero-4-ethoxypyridine (51) besproken (zie tabel 3). Het hierbij gevormde 2-deutero-3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (143) isomeriseert snel tot 2-deutero-3,6-dibroom-4-ethoxypyridine (54). Vergeleken met het deuteriumgehalte in het teruggewonnen (51) blijkt het deuteriumgehalte in (54) slechts met ~ 5% gedaald te zijn. Deze waarneming kunnen we alleen verklaren door een groot isotoopeffect voor de abstractie van het α-proton van (143) aan te nemen. Dat dit isotoopeffect groot is, heeft echter bepaalde consequenties voor het mechanisme; het impliceert dat de protonabstractie snelheidsbepalend is en dat de volgreacties zeer snel verlopen. Op grond van het in

schema 42 geschetste reactieverloop moeten we na de protonabstractie nog 2 snelle volgstappen aannemen, waarbij (125), met een nog zuurder proton dan dat in (27), een tussenprodukt is. In het onderhavige geval lijkt een intramoleculaire 1,2-verhuizing van het broomatoom waarschijnlijk, hoewel we voor het optreden van dit mechanisme ook geen verdere aanwijzingen hebben verkregen (verg. 5.3.1.3.).

In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether disproportioneert 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) tot 3-broom-4-ethoxypyridine (20) en 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126), die ontstaan in een verhouding van 2:1. Deze waarneming leidt tot de conclusie dat het bij de disproportionering gevormde 3-broom-4-ethoxypyridyl-5-anion (55) in vloeibare ammoniak/ether volledig wordt geprotoneerd (zie schema 43).



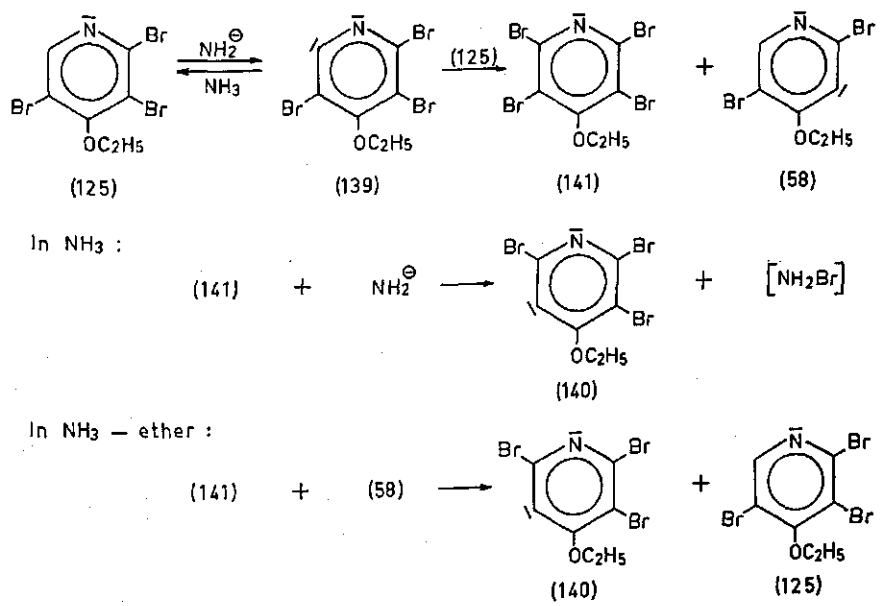
SCHEMA 43

Stap 1 verloopt analoog aan de eerste omzetting in schema 42, met het verschil dat carbanion (55) nu *volledig* wordt omgezet in (20). Het gevormde (125) wordt onder invloed van kaliumamide gedeprotoneerd tot (139), dat een positief broomion abstraheert van een molecuul uitgangsmateriaal (27). Anion (55) wordt wederom volledig geprotoneerd (stap 2). Het amide-ion of eventueel (57) abstraheert een bromoniumion van de tetrabroomverbinding (141), waarna carbanion (140) ontstaat (stap 3). Omdat zowel in stap 1 als in stap 2 een molecuul (20) ontstaat, worden (126) en (20) in een verhouding van 1:2 gevormd.

5.3.2.3. Mechanismen voor de omzetting van 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125)

Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) treedt een debromering en een isomerisatie op. De broombalans in de geanalyseerde produkten doet een debromering door het amide-ion veronderstellen. Het mechanisme voor de vorming van (126) verloopt analoog aan stap 1 in schema 41. In plaats van met (42) reageert carbanion (139) met (125) tot het tetrabroomderivaat (141) en het 2,5-dibroom-4-ethoxypyridyl-3-anion (58). Het is waarschijnlijk dat de debromering ook plaatsvindt in (141) en niet alleen in het uitgangsmateriaal (125) (schema 44).

In een mengsel van vloeibare ammoniak en ether isomeriseert (125) volledig tot (126), dat vervolgens langzaam wordt gedebromeerd tot de 2,6-dibroomverbinding (124). Blijkbaar worden (141) en (58) in dit medium niet onafhankelijk van elkaar omgezet, maar reageren ze uitsluitend gezamenlijk volgens een omgekeerde disproportionering (schema 44).



SCHEMA 44

Zowel in vloeibare ammoniak als in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether wordt 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) in een zeer langzame reactie gedebromeerd. Deze debromering kan verlopen als een metaal-halogeenuitwisseling in (126) of door een omzetting in (141) en het 2,6-dibroom-4-ethoxypyridyl-3-anion (142), gevolgd door een debromering van (141).

5.3.2.4. Mechanismen voor de omzetting van de broom-chloor-4-ethoxypyridinen

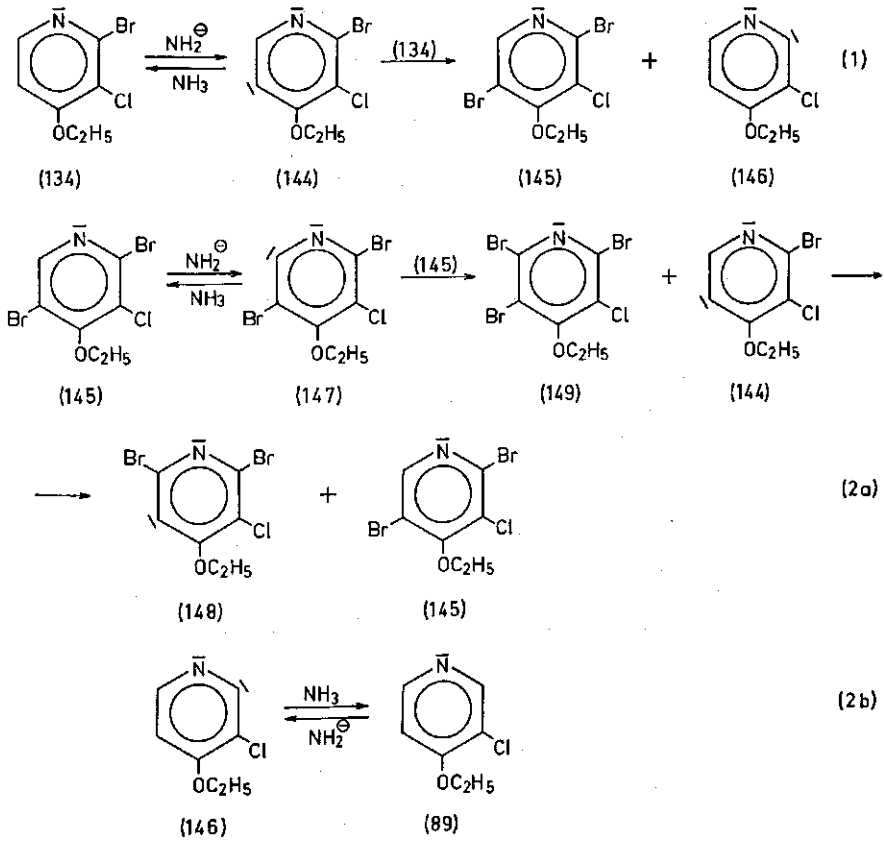
5.3.2.4.1. Van 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128)

3-Broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) levert geen nieuwe aspecten voor het mechanisme van de broomverplaatsing op. De in tabel 13 vermelde resultaten zijn analoog aan de resultaten van de inwerking van kaliumamide op 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42). Het in de schema's 39 en 41 geschetste reactiemechanisme kan ook gebruikt worden om de vorming van 5-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (129), 6-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (130), 2-chloor-4-ethoxypyridine (131) en 2,3-dibroom- (132) en/of 2,5-dibroom-6-chloor-4-ethoxypyridine (133) te verklaren. Vanwege de grotere elektronegativiteit van het chlooratoom, vergeleken met het broomatoom, zijn de gesubstitueerde 2-chloorpyridyl-3-anionen stabieler dan de 2-broomderivaten. Dit manifesteert zich in een relatief kleine hoeveelheid (130) en in de vorming van (131) in plaats van 2-amino-4-ethoxypyridine (22) bij de reactie die werd uitgevoerd in ammoniak/ether. Deze waarnemingen zijn te expliceren met stap 2 en 3 in schema 41. Als in anion (140) (schema 41) een α-broomatoom wordt vervangen door een α-chlooratoom zal in stap 2 het protoneringsevenwicht meer aan de kant van het carbanion liggen, waardoor de kans op abstractie van een positief broomion door een carbanion geringer wordt. Evenzo zal in stap 3 in geval van een 2-chloor-4-ethoxypyridyl-3-anion het protoneringsevenwicht ook aan de kant van het anion liggen, waardoor de aminering tot (22) veel langzamer verloopt.

5.3.2.4.2. Van 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134)

In 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) bevindt het immobiele chlooratoom zich op de voor broommigratie geactiveerde 3-plaats, terwijl het mobiele broomatoom aan het carbanionisch ongunstige C-2-atoom is gebonden. Het 2-broom-3-chloorderivaat (134) wordt in beide media langzaam en op dezelfde wijze omgezet (tabel 14). De produkten 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) en 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) kunnen we ontstaan denken door een intermoleculaire broomverhuizing van een α-plaats in (134) naar de β-plaats in een ander molecuul (134), gevolgd door een isomerisatie van het resulterende 2,3,4,5-tetragesubstitueerde pyridinederivaat (145), zoals vermeld in schema 45.

Carbanion (144) voert een nucleofiele substitutie op het broomatoom van (134) uit, waarna carbanion (146) afsplitst (stap 1). Aangezien (89) en (137) in gelijke hoeveelheden worden gevormd, kunnen we onderstellen dat (145) en (146) onafhankelijk van elkaar doorreageren en dat het uitgangsmateriaal



SCHEMA 45

niet in de isomerisatie van (145) naar (137) wordt betrokken. (Dit zou immers in stap 2a ook tot een equivalente hoeveelheid (146) leiden). De in stap 2a geschetste isomerisatie verloopt analoog aan de isomerisatie van 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) tot de 2,3,6-tribroomverbinding (126) in vloeibare ammoniak/ether (verg. schema 44).

Het sterk basische carbanion (146) zal een proton van het oplosmiddel abstraheren (stap 2b).

5.3.2.4.3. Van 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135)

Bij inwerking van kaliumamide op 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) in vloeibare ammoniak alleen of gemengd met ether ontstaan 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) en 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) in een verhouding van ongeveer 2:1 (tabel 14). De verklaring voor de vorming van deze 2 produkten is op dezelfde wijze te geven als is geschied bij de omzetting van 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) en wel door in schema 43 het broomatoom aan C-5 te vervangen door een chlooratoom en het proton aan C-6 onder

invloed van het amide-ion af te laten splitsen. Het gevormde 2,5-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (145) bevat in tegenstelling tot (125) geen gemakkelijk abstraheerbaar broomatoom, zodat zelfs in vloeibare ammoniak een verdere disproportionering van (145) en een protonadditie aan het 3-chloor-4-ethoxypyridyl-5-anion (97) plaatsvinden.

De reactie van kaliumamide en (135) in vloeibare ammoniak leidt ook tot de vorming van 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) en 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127); laatstgenoemde verbinding ontstaat door een aminering van (136). Het is uitgesloten dat (136) ontstaan zou zijn door een onderlinge reactie van (135) en het 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridyl-6-anion (150). Dit leidt immers tot (145) en (97) (schema 46). Uit (145) kan het β-broomatoom worden geabstraheerd wat leidt tot 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridyl-5-anion (144) en na protonering tot (134). Hieruit kan (136) echter niet in grote hoeveelheid gevormd worden (verg. tabel 14). Om nu tot een 2,4,5-trigesubstitueerd derivaat te komen, moeten we aannemen dat ook het proton aan C-2 wordt afgesplitst. Na een disproportionering gevolgd door een omgekeerde disproportionering ontstaat 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) (schema 46).

Een verhuizing van het chlooratoom van de 3- naar de 5-plaats in (144) als verklaring voor de vorming van (136) lijkt onwaarschijnlijk, want dan zou (136) ook moeten ontstaan bij inwerking van kaliumamide op (134).

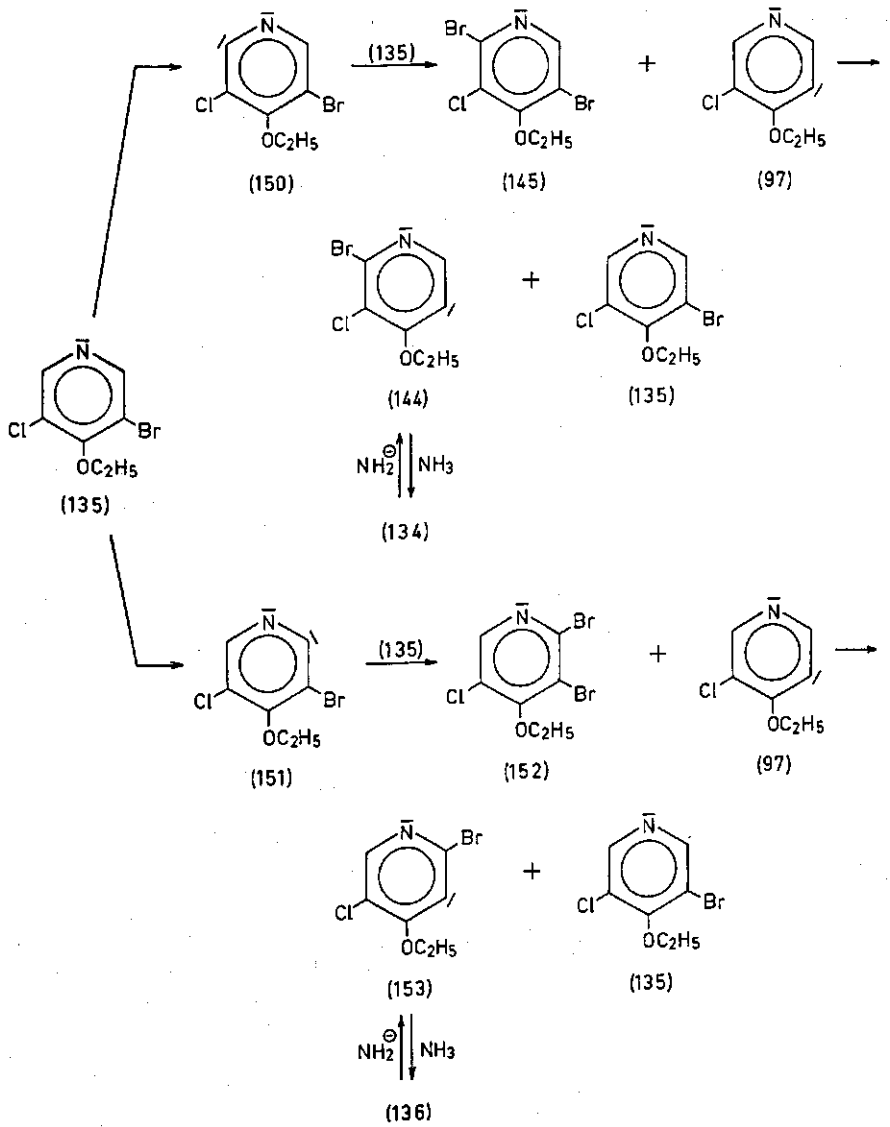
5.4. Conclusies

De door kaliumamide gekatalyseerde broomverplaatsingen in dibroom-, tribroom- en broom-chloor-4-ethoxypyridinen verlopen volgens een nucleofiele substitutie van een uit het substraat gevormd carbanion op een broomatoom van een tweede molecuul van het substraat. De drijvende kracht voor deze broomverhuizingen is het verschil in stabiliteit tussen het aanvallende en het gevormde carbanion.

De stabiliteit van de gesubstitueerde pyridylanionen wordt bepaald door de plaats van het anionische centrum, waarvoor bij de 4-gesubstitueerde pyridinen geldt dat de β-anionen stabieler zijn dan de α-anionen. Verder dat de stabiliteit vergroot wordt door de aanwezigheid van een inductief-elektronenzuigende groep op een *ortho*-plaats t.o.v. het anionische centrum. Dit houdt in dat broomverplaatsingen van β- naar α-C-atomen te verwachten zijn en dat in 2,3,4-trigesubstitueerde pyridinen een broomatoom van de 3- naar de 5-plaats kan verhuizen.

Het verloop van de broommigraties is afhankelijk van de gebruikte media: vloeibare ammoniak en een mengsel van vloeibare ammoniak en ether. Reacties uitgevoerd in laatstgenoemde medium leiden niet tot aminering van het uitgangsmateriaal of de produkten, uitgezonderd 2-broom-4-ethoxypyridine (59), waaruit 2-amino-4-ethoxypyridine (22) ontstaat.

Als gevolg van de minder sterke solvatie is in vloeibare ammoniak/ether de stabiliteit van de carbanionen kleiner en dus de reactiviteit groter. Deze grotere



SCHEMA 46

reactiviteit resulteert in het plaatsvinden van isomerisaties of disproportioneringen, die doorgaan tot de meest stabiele anionen zijn gevormd.

Een verschil in basiciteit tussen de door bromoniumionabstractie gevormde carbanionen bepaalt het reactiemechanisme. De grotere basiciteit van het 3-broom-4-ethoxypyridyl-5-anion (55), vergeleken met het 2-broom-4-ethoxypyridyl-3-anion (61), komt duidelijk tot uiting in het verschil in de omzettingen van 2,3-dibroom- (42) en 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27). Het uit (27) ge-

vormde carbanion (55) wordt in vloeibare ammoniak gedeeltelijk en in vloeibare ammoniak/ether volledig geprotoneerd, terwijl het ion (61), dat uit (42) ontstaat, in vloeibare ammoniak volledig met het bij deze reactie gevormde 2,3,5-tribroomderivaat (125) reageert en in vloeibare ammoniak/ether gedeeltelijk wordt geprotoneerd en daarna geamineerd (verg. 5.3.2.1. en 5.3.2.2.).

Een interessant aspect van de broommigraties in broom-chloor-4-ethoxypyridinen is dat het 3-chloor-4-ethoxypyridyl-2-anion (146) nog voldoende gestabiliseerd is om te kunnen ontstaan door een bromoniumionabstractie uit 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134). Na ontstaan van (146) wordt snel een proton opgenomen van het oplosmiddel.

Tenslotte dient nog opgemerkt te worden dat deze isomerisaties van betekenis zijn voor de organisch-chemische synthese. In het algemeen kunnen we stellen dat 2,3,4- en 3,4,5-trigesubstitueerde pyridinen betrekkelijk eenvoudig te bereiden zijn, in tegenstelling tot 2,4,5- en 2,4,6-trigesubstitueerde pyridinen. Door broomverplaatsingen kunnen bijv. 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) uit 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) of 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) en 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) uit (42) bereid worden. Evenzo een 2,3,4,6-tetragesubstitueerd derivaat uit een 2,3,4,5-tetragesubstitueerde verbinding. Bij ons onderzoek is van deze synthetische methode gebruik gemaakt voor de bereiding van uitgangs- en referentiestoffen.

5.5. Experimenteel gedeelte

5.5.1. *Inwerking van kaliumamide op de dibroom- en tribroom-4-ethoxypyridinen*

5.5.1.1. Uitvoering

De inwerking van kaliumamide op de 3 isomere dibroom-4-ethoxypyridinen (42), (50) en (27) en de 2 isomere tribroom-4-ethoxypyridinen (125) en (126) geschiedde volgens 2.1.1. en 2.1.2.

5.5.1.2. Analyses

5.5.1.2.1. Chromatografische analyses

De g.l.c.-analyse werd uitgevoerd met K 198 en K 134. Nadat met K 198 (215°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min) was gecontroleerd of 3-broom- (20) en 2-amino-4-ethoxypyridine (22) (retentietijd resp. 4,5 en 5,9 min) niet naast elkaar in een reactiemengsel voorkwamen, werd de kwalitatieve en kwantitatieve analyse uitgevoerd op K 134 bij 190° ($F_0(N_2)$ 100 ml/min).

Relatieve retentietijden van uitgangsstoffen en produkten: 4-ethoxypyridine (26) 0,31, 3-broom-4-ethoxypyridine (20) 1,0 (absolute retentietijd 1,3 min), 2-amino-4-ethoxypyridine (22) 1,1, 2,3-dibroom-4-ethoxypyridine (42) 4,2, 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (50) 3,0, 2,6-dibroom-4-ethoxypyridine (124) 3,5, 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) 1,9, 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine (28) 4,0, 2,3,5-tribroom-4-ethoxypyridine (125) 6,7 en 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) 10,8.

De kwantitatieve g.l.c.-analyses werden uitgevoerd met als inwendige standaard één van de

vermelde verbindingen, die niet in een reactiemengsel voorkwam.

Bij de d.l.c.-analyse is door het verschillende karakter van de verbindingen niet één bepaalde combinatie van adsorbens en eluens te vinden waarbij alle verbindingen worden gescheiden. R_f-waarden van de sterk geadsorbeerde verbindingen (eluens chloroform/ethylacetaat (4:1)): (26) 0,30, (20) 0,50, (22) 0,05, (42) 0,80 en (28) 0,15.

R_f-waarden van de minder sterk geadsorbeerde verbindingen (eluens benzeen): (42) 0,15, (50) 0,36, (124) 0,63, (27) 0,20, (125) 0,63, (126) 0,70.

5.5.1.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

De componenten van de reactiemengsels werden geïsoleerd d.m.v. kolomchromatografie (silicagel) met als eluens chloroform (voor de dibroom- en tribroomderivaten), de capillairmethode bij g.l.c. of preparatieve d.l.c. (voor de overige verbindingen). De componenten werden geïdentificeerd door vergelijking der i.r.-spectra of door mengsmeltpuntsbepaling met een authentiek preparaat. 2,3,6-Tribroom-4-ethoxypyridine (126) (smp. 99–101°) werd geïdentificeerd door de resultaten van de spectra.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 3,08, s, 1 H (H-5); τ 5,80, q, 2 H en τ 8,45, t, 3 H.

Massaspectrum: m/e 357, 359, 361, 363 (M=360), m/e 329, 331, 333, 335 ($M-C_2H_4$), m/e 250, 252, 254 ($M-C_2H_4-Br$).

5.5.1.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

5.5.1.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

2,3-Dibroom- (42) en *2,5-dibroom-4-ethoxypyridine* (50) werden bereid door ethoxide-ionen (in absolute ethanol) op 2,3,4-tribroom- resp. 2,4,5-tribroompyridine te laten inwerken. Een exclusieve vervanging van het broomatoom op de 4-plaats werd gerealiseerd door de reactie in een verdunde oplossing te doen plaatsvinden. De synthese werd uitgevoerd door 12 mmol van de tribroomverbinding in een oplossing van 18 mmol natriumhydroxide in 150 ml absolute ethanol gedurende 2 uur op 60° te verwarmen. Na afdestilleren van de ethanol *in vacuo* werd het residu in 50 ml water gebracht. De vaste stof werd na afzuigen en drogen hergekristalliseerd in petroleumether (60–80). Opbrengst: 75–90%; smp. (42) 82–83° en smp. (50) 81,5–83°.

P.m.r.-spectrum van (42) ($CDCl_3$): τ 1,80, d, 1 H, J = 6 cps; τ 3,25, d, 1 H, J = 6 cps, (H-6 en H-5); τ 5,80, q, 2 H en τ 8,50, t, 3 H.

P.m.r.-spectrum van (50) ($CDCl_3$): verg. 3.5.1.2.3.

3,5-Dibroom-4-ethoxypyridine (27) werd bereid uit 3,4,5-tribroompyridine (verg. 3.5.1.3.2.).

2,3,5-Tribroom-4-ethoxypyridine (125) werd bereid door 2,3,4,5-tetrabroompyridine met natriumhydroxide in absolute ethanol te behandelen. De synthese werd op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven voor (42) en (50) en wel door het mengsel gedurende 3 uur op 50° te verwarmen. Opbrengst 95%; smp. 69–71° (uit petroleumether (60–80)). P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,70, s, 1 H, (H-6); τ 5,83, q, 2 H en τ 8,55, t, 3 H.

5.5.1.3.2. Bereiding referentieverbindingen

Voor de synthese van (26), (20), (22) en (28) wordt verwezen naar 3.5.1.3.1. en 3.5.1.3.2.

2,6-Dibroom-4-ethoxypyridine (124) werd gesynthetiseerd door 2,6-dibroom-4-nitropyridine (uit het analoge pyridine-N-oxide; EVANS e.a., 1959) met een equivalente hoeveelheid natriumethoxide in absolute ethanol gedurende 2 uur op 60° te verwarmen. Na afdestilleren van de ethanol werd het residu geëxtraheerd met ether. Het ruwe (124) werd hergekristalliseerd in water/alcohol (1:2). Opbrengst 70%; smp. 67–68°. P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 3,00, s, 2 H, (H-3 en H-5); τ 5,90, q, 2 H en τ 8,50, t, 3 H.

2,3,6-Tribroom-4-ethoxypyridine (126) werd niet in een onafhankelijke synthese bereid. De

stof werd verkregen door inwerking van kaliumamide in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether bij –70° op (125); een herhaling van de in tabel 11 vermelde reactie op grotere schaal. De stof werd gezuiverd door kolomchromatografie (silicagel; benzeen). Smp. 99–101°. Spectra: verg. 5.5.1.2.2.

Van de nieuwe verbindingen werden bevredigende elementanalyses verkregen.

5.5.2. *Inwerking van kaliumamide op een mengsel van 2 substraten*

5.5.2.1. Uitvoering

De resultaten, zoals deze zijn vermeld in tabel 12, werden verkregen door kaliumamide te laten reageren met 2 substraten tezamen in de oplossing, volgens de in 2.1.1. en 2.1.2. beschreven methoden. Hiertoe werden de substraten in de druppeltrechter gebracht en, opgelost in 5 ml absolute ether, aan de kaliumamideoplossing toegevoegd.

5.5.2.2. Analyses

5.5.2.2.1. Chromatografische analyses

De reactie van (20) en (125) onder invloed van kaliumamide leverde geen nieuwe aspecten op bij de analyse (verg. 5.5.1.2.1.). De kwantitatieve g.l.c.-analyse werd uitgevoerd op K 134 (190°; $F_0(N_2)$ 94 ml/min) met (42) als 'marker'.

Bij de reactie van (42) en 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) onder invloed van kaliumamide bij –33° werden een aantal nog niet eerder beschreven produkten gevormd. De kwalitatieve g.l.c.-analyse werd uitgevoerd op K 134 bij 168° ($F_0(N_2)$ 100 ml/min).

Relatieve retentietijden: (89) 1,0, 4-amino-3-chloorpyridine (95) 1,3, (22) 2,0, 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) 5,1, (28) 7,7 en 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) 15 (absolute retentietijd van (89): 1,3 min). De kwantitatieve analyse werd uitgevoerd op dezelfde kolom onder dezelfde omstandigheden met 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (27) als 'marker' (relatieve retentietijd 3,3).

De reacties van (126) met (59) en (126) met (42), beide onder invloed van kaliumamide, geven uitsluitend produkten die reeds zijn vermeld in 5.5.1.2.1. De kwantitatieve bepaling werd uitgevoerd op K 134 (190°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min) met (125) als inwendige standaard. De hoeveelheden (22) en (59) moesten echter worden bepaald op K 132 bij 200° ($F_0(N_2)$ 94 ml/min).

5.5.2.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

De reactieprodukten werden geïdentificeerd zoals beschreven in 5.5.1.2.2.

2-Amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) (smp. 150–152°) werd geïdentificeerd door vergelijking van het i.r.-spectrum en mengsmeltpuntsbepaling met een authentiek preparaat.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 2,00, s, 1H; τ 3,90, s, 1 H (resp. H-6 en H-3); τ 5,40, breed s, 2 H (NH_2); τ 5,85, q, 2 H en τ 8,45, t, 3 H.

Massaspectrum: m/e 172, 174 (M=172,5), m/e 144, 146 ($M-C_2H_4$). Voor de identificatie van 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) wordt verwezen naar 5.5.3.2.2.

5.5.2.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

5.5.2.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

De synthesen van de in tabel 12 vermelde uitgangsstoffen zijn gegeven in 3.5.2.3., 4.7.1.3. en 5.5.1.3.

5.5.2.3.2. Bereiding referentieverbindingen

De synthesen van de in tabel 12 gegeven produkten zijn eveneens vermeld in bovenstaande paragrafen, uitgezonderd de synthesen van (127) en (137).

2-Amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) werd bereid door aminering van 2,5-dichloor-4-ethoxypyridine (verkregen uit 2,4,5-trichloorpyridine; DEN HERTOG e.a., 1950 a) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33°. Opbrengst 90%; smp. 150–152° (uit petroleumether (60–80)).

2,6-Dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) werd verkregen door inwerking van kaliumamide op 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) of 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135); smp. 93,5–95° (verg. 5.5.3.2.2.).

De resultaten van de elementair analyses en de spectra waren in overeenstemming met de voorgestelde structuren.

5.5.3. *Inwerking van kaliumamide op de broom-chloor-4-ethoxypyridinen*

5.5.3.1. Uitvoering

In de tabellen 13 en 14 zijn de resultaten verzameld van de reacties van de broom-chloor-4-ethoxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak, uitgevoerd volgens 2.1.1. en met kaliumamide in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether, uitgevoerd volgens 2.1.2.

5.5.3.2. Analyses

5.5.3.2.1. Chromatografische analyses

Na opwerken der reactiemengsels werden de produkten geanalyseerd met g.l.c. en d.l.c.

In het reactiemengsel van 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) (omzetting in vloeibare ammoniak) werd volgens de beide analysetechnieken slechts één verbinding aangetoond. G.l.c.-analyse op K 134 (215°; $F_0(N_2)$ 38 ml/min) met stikstof als draaggas; retentietijd 2,4 min (retentietijd (128) 3,1 min). De hoeveelheid werd bepaald met (128) als inwendige standaard.

D.l.c.-analyse (eluens chloroform): R_f 0,57 (R_f van (128) 0,36). De verbinding werd geïdentificeerd als 5-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (129).

In het reactiemengsel van (128) (omzetting in vloeibare ammoniak/ether) werden tenminste 5 verbindingen aangetoond. G.l.c.-analyse op K 134 (180°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min); relatieve retentietijden: 2-chloor-4-ethoxypyridine (131) 0,26, 5-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (129) 0,71, 6-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (130) 0,83, (128) 1,0, 2,3-dibroom-6-chloor- en/of 2,5-dibroom-6-chloor-4-ethoxypyridine, (132) en/of (133) 2,7 (absolute retentietijd van (128) 4,2 min).

De produkten werden kwantitatief bepaald op K 134 met 2-amino-4-ethoxypyridine (22) als 'marker' (relatieve retentietijd 0,36). De hoeveelheid (132) en/of (133) werd berekend met dezelfde ijkfactor als van (130).

D.l.c.-analyse (eluens benzeen); R_f van (131) 0,25, (128) 0,31, (129) 0,58, (130) 0,76, (132) en/of (133) 0,85.

Voor de beide omzettingen van 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134), zoals vermeld in tabel 14, werden in de reactiemengsels volgens g.l.c.- en d.l.c.-analyse 3 componenten aangetoond. De gaschromatografische analyses werden uitgevoerd op K 134 bij 200° ($F_0(N_2)$ 40 ml/min). Relatieve retentietijden: 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) 0,26, 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) 0,78 (spoor), (134) 1,0, 2,6-dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) 4,2 (absolute retentietijd van (134) 4,7 min). De kwantitatieve analyse werd uitgevoerd op K 134 (200°; $F_0(N_2)$ 100 ml/min) met 2,3,6-tribroom-4-ethoxypyridine (126) als 'marker'.

D.l.c.-analyse (eluens benzeen): R_f van (89) 0,14, (134) 0,41 en (137) 0,89.

De in tabel 14 gegeven reactiemengsels van 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) werden gaschromatografisch geanalyseerd met K 134 bij 200° met $F_0(N_2)$ 100 ml/min. Relatieve retentietijden: (89) 0,33, (135) 0,61, 2-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) 1,0, 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) 1,5, (137) 3,5 (absolute retentietijd van (136) 1,8 min).

De kwantitatieve bepaling werd uitgevoerd met 2,5-dichloor-4-ethoxypyridine als 'marker' (relatieve retentietijd 0,67).

De dunnelaagchromatografie geschiedde met benzeen als eluens; R_f-waarden: (127) 0,02, (89) 0,12, (136) 0,58, (137) 0,84.

5.5.3.2.2. Identificatie van de reactieprodukten

De reactieprodukten van (128) werden geïsoleerd door kolomchromatografie (silicagel, act. 0; benzeen).

5-Broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (129) (smp. 72–74°) werd geïdentificeerd door middel van het p.m.r.- en massaspectrum.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,60, s, 1 H; τ 3,15, s, 1 H, (resp. H-6 en H-3); τ 5,78, q, 2 H en τ 8,40, t, 3 H.

Massaspectrum: m/e 235, 237, 239 (M=236,5), m/e 207, 209, 211 ($M-C_2H_4$), m/e 172, 174 ($M-C_2H_4-Cl$).

6-Broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (130) (smp. 61–62°) werd geïdentificeerd door het p.m.r.-spectrum. Resultaat ($CDCl_3$): τ 3,10, d, 1 H, J = 2 cps; τ 3,20, d, 1 H, J = 2 cps (resp. H-3 en H-5); τ 5,90, q, 2 H en τ 8,50, t, 3 H.

2-Chloor-4-ethoxypyridine (131) werd gekarakteriseerd door vergelijking van het i.r.-spectrum en mengsmeltpuntsbepaling met een authentiek preparaat (smp. 54–56°).

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,88, d, 1 H, J = 6 cps; τ 3,25, d, 1 H, J = 2 cps; τ 3,30, dd, 1 H, J = 2 en J = 6 cps, (resp. H-6, H-3 en H-5); τ 5,90, q, 2 H en τ 8,55, t, 3 H.

De piek met relatieve retentietijd 2,7 bij g.l.c. en de vlek met R_f 0,85 bij de d.l.c. bleek tenminste 2 verbindingen te vertegenwoordigen. Het is niet gelukt om een scheiding tussen de 2 componenten te bewerkstelligen. Uit het p.m.r.-spectrum van de door middel van kolomchromatografie geïsoleerde fractie werd aanwijzing verkregen dat het een mengsel van (132) en (133) in een verhouding van ongeveer 3:2 was. P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 3,15, s; τ 3,28, s (resp. H-5 in (132) en H-3 in (133)); τ 5,85, q en τ 8,50, t. Massaspectrum: m/e 313, 315, 317, 319 (M=315,5), m/e 285, 287, 289, 291 ($M-C_2H_4$), m/e 206, 208, 210 ($M-C_2H_4-Br$).

De reactieprodukten van (134) en (135) werden geïsoleerd door kolomchromatografie (silicagel, act. 0; eluens benzeen) en de capillairmethode bij g.l.c. Eerstgenoemde techniek werd toegepast voor de isolatie van (136) en (137), terwijl (89) en (127) in een capillair werden opgevangen.

3-Chloor-4-ethoxypyridine (89) werd geïdentificeerd door mengsmeltpuntsbepaling van het pikraat.

2-Broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (136) (smp. 67–68°) werd geïdentificeerd door p.m.r.- en massaspectrum.

P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,65, s, 1 H; τ 2,90, s, 1 H, (resp. H-6 en H-3); τ 5,75, q, 2 H en τ 8,40, t, 3 H.

Massaspectrum: m/e 235, 237, 239 (M=236,5), m/e 207, 209, 211 ($M-C_2H_4$), m/e 128, 130 ($M-C_2H_4-Br$).

De identificatie van 2-amino-5-chloor-4-ethoxypyridine (127) is beschreven in 5.5.2.2.2.

2,6-Dibroom-3-chloor-4-ethoxypyridine (137) (smp. 93–94,5°) werd geïdentificeerd door p.m.r.- en massaspectrum. P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 2,93, s, 1 H, (H-5); τ 5,70, q, 2 H en τ 8,40, t, 3 H.

Massaspectrum: m/e 313, 315, 317, 319 (M=315,5), m/e 285, 287, 289, 291 ($M-C_2H_4$), m/e 206, 208, 210 ($M-C_2H_4-Br$).

5.5.3.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

5.5.3.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

Voor de synthese van 3-broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128) en 2-broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134) werden in eerste instantie 3-broom- en 3-chloor-2,4-dihydroxypyridine resp. met fosforylchloride en fosforylbromide behandeld (DEN HERTOG, 1945; DEN HERTOG e.a., 1950 a). De verkregen verbindingen 3-broom-2,4-dichloorpyridine en 3-chloor-2,4-dibroompyridine werden vervolgens in reactie gebracht met natriumhydroxide in absolute ethanol, volgens de methode van 5.5.1.3.1.

3-Broom-2-chloor-4-ethoxypyridine (128); opbrengst 90% (berekend op de trihalogeenverbinding); smp. 76–77° (uit petroleumether (60–80)).

2-Broom-3-chloor-4-ethoxypyridine (134); opbrengst 75% (berekend op de trihalogeenverbinding); smp. 66–67° (uit petroleumether (40–60)).

3-Broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) werd gesynthetiseerd uitgaande van 3-chloor-4-ethoxypyridine (89) als volgt:

Verbinding (89) werd omgezet in 3-broom-5-chloor-4-hydroxypyridine (154) door verwarmen met een equivalente hoeveelheid broom in 48% waterstofbromideoplossing in een dichtgesmolten buis. Na isolatie en drogen werd (154) behandeld met fosforylbromide waarbij 3,4-dibroom-5-chloorpyridine (155) (smp. 85–87°) werd verkregen. Tenslotte werd 3-broom-5-chloor-4-ethoxypyridine (135) bereid door reactie van (155) met natriumhydroxide in absolute ethanol (opbrengst 50%, berekend op (89); olie). De stof werd gezuiverd door kolomchromatografie (silicagel, act. I; chloroform); n_D^{20} 1,5560. P.m.r.-spectrum ($CDCl_3$): τ 1,40, s, 1 H; τ 1,50, s, 1 H (resp. H-6 en H-2); τ 5,75, q, 2 H en τ 8,45, t, 3 H.

5.5.3.3.2. Bereiding referentieverbindingen

2-Chloor-4-ethoxypyridine (131) werd bereid uit 2,4-dichloorpyridine volgens de methode die is beschreven voor 2-broom-4-ethoxypyridine (59) (verg. 3.5.1.3.2.; VAN DER LANS, 1973). Opbrengst 75%; smp. 55–56,5° (uit petroleumether (40–60)).

Voor de bereiding van *3-chloor-4-ethoxypyridine* (89) wordt verwezen naar 4.7.1.3.1.

De overige in tabel 13 en 14 vermelde produkten werden alleen bij de aminering verkregen en niet gesynthetiseerd. De voor de kwantitatieve g.l.c.-analyse benodigde hoeveelheid stof werd geïsoleerd door kolomchromatografie van het produktmengsel van een op grote schaal uitgevoerde reactie. Na zuivering en identificatie werden (129), (130), (136) en (137) op deze wijze verkregen en gebruikt voor de samenstelling van een ijkmengsel voor de kwantitatieve analyse.

De resultaten van de koolstof- en waterstofanalyses van de gebruikte verbindingen waren bevredigend.

6. SUMMARY

A survey is given of investigations on the reactions of halogeno-azahetarenes in strongly basic media, especially towards potassium amide and lithium piperidide, which were found to comprise direct and cine substitutions, ring openings and ring transformations, halogen migrations and several other processes. In this connection we studied reactions of 4-substituted halogenopyridines with potassium amide, involving cine substitutions and halogen migrations (chapter 1).

Reaction procedures and methods of analysis applied are described in chapter 2.

First we investigated the amination of 3-bromo-4-ethoxypyridine, a substrate previously supposed to be converted at –33° into 2-amino-4-ethoxypyridine, 4-ethoxypyridine and 2-amino-5-bromo-4-ethoxypyridine via a mechanism involving 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine as an intermediate and a bromine migration (PIETERSE and DEN HERTOG, 1962). By varying reaction conditions and applying ^{2}H-labelling it was established that 3-bromo-4-ethoxypyridine is transformed into 4-ethoxypyridine and 3,5-dibromo-4-ethoxypyridine by an intermolecular trans-bromination, that 4-ethoxypyridine is formed at the same time by potassium-bromine exchange and that 2(=6)-amino-4-ethoxypyridine does not originate from a didehydropyridine derivative as an intermediate but results from an abnormal-addition-elimination reaction (AE_a) starting with an attack on the nucleus at C-6 by the amide ion. In a base-catalyzed reaction the 3,5-dibromo derivative is converted into 2,5-dibromo-4-ethoxypyridine, which at –33° is aminated to yield 2-amino-5-bromo-4-ethoxypyridine.

Action of potassium amide on 3-bromo-2,4-diethoxypyridine results in a bromine shift to C-5 and subsequent formation of 2,4-diethoxypyridine, 6-amino-2,4-diethoxypyridine and 6-amino-3-bromo-2,4-diethoxypyridine (chapter 3).

Variation of the substituent at C-4 and the halogen atom at C-3 gave the following results.

3-Chloro-4-ethoxypyridine is converted into 4-amino-3-chloropyridine (AE-mechanism). The 3-iodo derivative yields 4-ethoxypyridine and 3-amino-4-ethoxypyridine at –33°, whereas at –75° only deiodination takes place.

3-Chloro-, 3-bromo- and 3-iodo-4-piperidinopyridine give the 3-amino derivative according to the S_NAr_2- or AE-mechanism, this strongly temperature dependent process being favoured by the voluminosity of the substituent. Evidence for a nucleophilic substitution via radical anions as a side-reaction is obtained in the conversion of 3-iodo- into 3-amino-4-piperidinopyridine. Only 3-bromo-4-piperidinopyridine yields the 2-amino compound through the AE_a-pathway with initial attack of the amide ion at C-2 and C-6. Dehalogenation was found to occur in the aminations of 3-bromo- and 3-iodo-4-piperidino-

pyridine (potassium-halogen exchange).

3-Bromo-4-(4′-pyridyl)pyridine containing a –I, –M substituent is rapidly transformed into 2-amino- and 3-amino-4-(4′-pyridyl)pyridine and into debrominated material. In a mixture of liquid ammonia and ether some 2-bromo-4-(4′-pyridyl)pyridine is formed together with 4-(4′-pyridyl)pyridine; a result indicating that possibly in both media bromine migration takes place, in liquid ammonia followed by a rapid amination.

3-Bromo-4-cyanopyridine, the second compound with a –I, –M group studied, yields 4-aminopyridine, 3-bromo-4-aminopyridine, 3,5-dibromo-4-aminopyridine and 2-bromo-4-aminopyridine. Thus in this case bromine migrations occur and subsequently replacements of the cyano by the amino group (chapter 4).

In connection with the results described above the reactivities of dibromo- and tribromo-4-ethoxypyridines in liquid ammonia and in a mixture of liquid ammonia and ether were studied.

In liquid ammonia 2,3-dibromo-4-ethoxypyridine yields 2,5-dibromo-4-ethoxypyridine and 2-amino-5-bromo-4-ethoxypyridine; 2,5-dibromo-4-ethoxypyridine also gives 2-amino-5-bromo-4-ethoxypyridine, while 3,5-dibromo-4-ethoxypyridine is converted into the 2,5-dibromo- and 2-amino-5-bromo derivative as well, together with substances resulting from side and subsequent reactions. It is supposed that all the reactions start with the abstraction of the most acidic proton. The formed carbanion then abstracts a bromonium ion from a molecule of the starting material yielding 2,3,5-tribromo-4-ethoxypyridine and the anion of the 2- or 5-bromo derivative. From these products by a second migration of a bromonium ion 2,5-dibromo-4-ethoxypyridyl-3-anion and the starting substance are obtained.

In the mixture of liquid ammonia and ether the same disproportionation products are formed. In this medium however, they react independently according to different routes. Thus 2,3-dibromo- and 2,5-dibromo-4-ethoxypyridine give mixtures of 2-amino-4-ethoxypyridine, 2,6-dibromo-4-ethoxypyridine and 2,3,6-tribromo-4-ethoxypyridine of the same composition, whereas 3,5-dibromo-4-ethoxypyridine is converted into 3-bromo-4-ethoxypyridine as main product, together with 2,3,6-tribromo-4-ethoxypyridine.

2,3,5-Tribromo-4-ethoxypyridine is transformed in both media into 2,3,6-tribromo-4-ethoxypyridine and in liquid ammonia also debrominated to 2,5-dibromo-4-ethoxypyridine.

In order to check the validity of the mechanisms proposed several experiments were carried out, *viz.* the action of potassium amide on mixtures of two substrates. The results are in good agreement with the schemes given and corroborate the introduced reaction mechanisms. Although in nearly all the reactions studied the bromine migration is an intermolecular process, there is an indication of an intramolecular transformation in the isomerization of 3,5-dibromo-6-deutero-4-ethoxypyridine into 2,5-dibromo-6-deutero-4-ethoxypyridine of nearly the same deuterium content.

The above was an incentive to investigate the base-catalyzed bromine shift in bromo-chloro-4-ethoxypyridines in both media. The reaction of 3-bromo-2-chloro-4-ethoxypyridine proceeds analogously to that of 2,3-dibromo-4-ethoxypyridine. 2-Bromo-3-chloro-4-ethoxypyridine was found to be the only example of a substrate from which a bromonium ion is abstracted from C-2 in the pyridine nucleus, producing 3-chloro-4-ethoxypyridine and 2,6-dibromo-3-chloro-4-ethoxypyridine. From 3-bromo-5-chloro-4-ethoxypyridine together with the last-mentioned products 2-bromo-5-chloro-4-ethoxypyridine is formed.

Finally it is emphasized that several isomerizations described may be used for the synthesis of compounds otherwise not easily accessible (chapter 5).

7. LITERATUUR

ABRAMOVITCH, R., SINGER, G. M. en VINUTHA, A. R. (1967). Chem. Commun., 55.
ADAM, W., GRIMISON, A. en HOFFMANN, R. (1969). J. Amer. Chem. Soc. **91**, 2590.
ANBAR, M. (1969). Advances Phys. Org. Chem. **7**, 143.
ANDESS HESS Jr, B. en SCHAAD, L. J. (1971). Tetrahedron Letters, 17.
BARKER, J. M., COUTTS, I. G. C. en HUDDLESTON, P. R. (1972). J. Chem. Soc. (Chem. Commun.), 615.
BENKESER, R. A. en BOER, C. E. DE (1956). J. Org. Chem. **21**, 365.
BERGMANN, R. (1973). Accounts Chem. Res. **6**, 25.
BERRY, R. S., CLARDY, J. en SCHAFER, M. E. (1965). Tetrahedron Letters, 1011.
BIE, D. A. DE en PLAS, H. C. VAN DER (1968). Tetrahedron Letters, 3905.
BIE, D. A. DE en PLAS, H. C. VAN DER (1969). Rec. Trav. Chim. **88**, 1246.
BIE, D. A. DE, PLAS, H. C. VAN DER, GEURTSEN, G. en NIJDAM, K. (1973). Rec. Trav. Chim. **92**, 245.
BIEHL, E. R., SMITH, S. M., LAPIS, S. en REEVES, P. C. (1972). J. Org. Chem. **37**, 3529.
BIJLSMA, U. G. en HERTOG, H. J. DEN (1956). Rec. Trav. Chim. **75**, 1192.
BOER, H. (1973). Proefschrift, Wageningen.
BOER, H. en HERTOG, H. J. DEN (1969). Tetrahedron Letters, 1943.
BORDWELL, F. G., LAMPERT, B. B. en MCKELLIN, W. H. (1949). J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1702.
BOS, L. B. en HERTOG, H. J. DEN (1969). Rec. Trav. Chim. **88**, 881.
BUNNETT, J. F. en FEIT, I. N. (1971). J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1201.
BUNNETT, J. F. en MOYER Jr, C. E. (1971). J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1183.
BUNNETT, J. F. en SCORRANO, G. (1971). J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1190.
BUNNETT, J. F. en VICTOR, R. R. (1968). J. Amer. Chem. Soc. **90**, 810.
CHICHIBABIN, A. E. en SEIDE, O. (1914). J. Russ. Phys. Chem. Soc. **46**, 1216. (Chem. Zentr. **1915 II**, 1064).
COLLINS, I. en SUSCHITZKY, H. (1969). J. Chem. Soc. (C), 2337.
COOK, J. D. en WAKEFIELD, B. J. (1969). J. Chem. Soc. (C), 1973.
CRAMPTON, M. R., GHARIANI, M. E. A. en KHAN, H. A. (1972). Tetrahedron **28**, 3299.
CUTHRELL, R. E. en LAGOWSKI, J. J. (1967). J. Phys. Chem. **71**, 1298.
DOES, L. VAN DER (1968). Proefschrift, Leiden.
DOES, L. VAN DER en HERTOG H. J. DEN (1965). Rec. Trav. Chim. **84**, 951.
DOES, L. VAN DER en HERTOG, H. J. DEN (1972). Rec. Trav. Chim. **91**, 1403.
EISCH, J. J. en TSAI, M. (1973). J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4065.
EVANS, R. F., AMMERS, M. VAN en HERTOG, H. J. DEN (1959). Rec. Trav. Chim. **78**, 408.
GRAAFF, G. B. R. DE, HERTOG, H. J. DEN en MELGER, W. Ch. (1965). Tetrahedon Letters, 963.
GRAAFF, G. B. R DE, MELGER, W. Ch., ZOEST-HOUWING, MEVR. W. A. VAN en BARNEVELD, J. VAN (1968). Ongepubliceerde resultaten.
HERTOG, H. J. DEN (1945). Rec. Trav. Chim. **64**, 85.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1972a). Rec. Trav. Chim. **91**, 841.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1972b). Ongepubliceerd resultaat.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J, (1973). Rec. Trav. Chim. **92**, 304.
HERTOG, H. J. DEN, COMBÉ, W. P. en KOLDER, C. R. (1954). Rec. Trav. Chim. **73**, 704.
HERTOG, H. J. DEN, MARTENS, R. J., PLAS, H. C. VAN DER en BON, J. (1966). Tetrahedron Letters, 4325.
HERTOG, H. J. DEN, PIETERSE, M. J. en BUURMAN, D. J. (1963). Rec. Trav. Chim. **82**, 1173.
HERTOG, H. J. DEN en PLAS, H. C. VAN DER (1965), in KATRITZKY, A. R.: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) **4**, 121.
HERTOG, H. J. DEN en PLAS, H. C. VAN DER (1969), in VIEHE, H. G.: 'Chemistry of Acetylenes' (New York), 1149.

HERTOG, H. J. DEN, SCHOGT, J. C. M., BRUYN, J. DE en KLERK, A. DE (1950a). Rec. Trav. Chim. **69**, 673.
HERTOG, H. J. DEN en WIBAUT, J. P. (1932). Rec. Trav. Chim. **51**, 381.
HERTOG, H. J. DEN, WIBAUT, J. P., SCHEPMAN, F. R. en WAL, A. A. VAN DER (1950b). Rec. Trav. Chim. **69**, 700.
HINE, J. (1962). 'Physical Organic Chemistry' (2nd ed., Tokyo), 87.
HINE, J. en LANGFORD, P. B. (1962). J. Org. Chem. **27**, 4149.
HOFFMANN, R. W. (1967). 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (Weinheim/Bergstr.), 278.
HUISGEN, R. en RIST, H. (1954). Naturwissenschaften **41**, 358.
HUISGEN, R. en RIST, H. (1955). Ann. **594**, 137.
JONES, H. L. en BEVERIDGE, D. L. (1964). Tetrahedron Letters, 1577.
KAUFFMANN, T. (1965). Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 543.
KAUFFMANN, T. en WIRTHWEIN, R. (1971). Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 20.
KEULEMANS, A. I. M. (1959). 'Gas Chromatography' (2nd ed., New York), 34.
KIM, J. K. en BUNNETT, J. F. (1970). J. Amer. Chem. Soc. **92**, 7463.
KLINGSBERG, E. (1960). 'Pyridine and Its Derivatives', Part **I** (New York), 77.
KOFRON, W. G. en HAUSER, C. R. (1968). J. Amer. Chem. Soc. **90**, 4126.
KOLDER, C. R. en HERTOG, H. J. DEN (1960). Rec. Trav. Chim. **79**, 474.
KOVACIC, P. en LEVISKY, J. A. (1966). J. Amer. Chem. Soc. **88**, 1000.
LANS, H. N. M. VAN DER (1973). Proefschrift, Leiden.
LANS, H. N. M. VAN DER en HERTOG, H. J. DEN (1968). Rec. Trav. Chim. **87**, 549.
LANS, H. N. M. VAN DER, HERTOG, H. J. DEN en VELDHUIZEN, A. VAN (1971). Tetrahedron Letters, 1875.
LONT, P. J., PLAS, H. C. VAN DER en VELDHUIZEN, A. VAN (1973). Rec. Trav. Chim. **92**, 708.
MARTENS, R. J. (1966). Proefschrift, Leiden.
MARTENS, R. J. en HERTOG, H. J. DEN (1964). Rec. Trav. Chim. **83**, 621.
MARTENS, R. J., HERTOG, H. J. DEN en AMMERS, M. VAN (1964). Tetrahedron Letters, 3207.
MCLENNAN, D. J. en BUNNETT, J. F. (1971). J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1198.
METH-COHN, O., SMALLEY, R. K. en SUSCHITZKY, H. (1963). J. Chem. Soc., 1666.
MOYER Jr, C. E. en BUNNETT, J. F. (1963). J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1891.
OCHIAI, E. en KATADA, M. (1943). J. Pharm. Soc. Japan **63**, 265. (C. A. **45** (1951), 5152f).
PEARSON, R. G. (1968). J. Chem. Educ. **45**, 581.
PIETERSE, M. J. en HERTOG, H. J. DEN (1961). Rec. Trav. Chim. **80**, 1376.
PIETERSE, M. J. en HERTOG, H. J. DEN (1962). Rec. Trav. Chim. **81**, 855.
PIETRA, F., BARTOLOZZI, M. en DELCIMA, F. (1971). J. Chem. Soc. (Chem. Commun.), 1232.
PLAS, H. C. VAN DER, HIJWEGEN, T. en HERTOG, H. J. DEN (1965). Rec. Trav. Chim. **84**, 53.
REINECKE, M. G. en ADICKES, H. W. (1968). J. Amer. Chem. Soc. **90**, 511.
REINECKE, M. G., ADICKES, H. W. en PYUN, C. (1971). J. Org. Chem. **36**, 2690.
REINECKE, M. G. en HOLLINGWORTH, T. A. (1972). J. Org. Chem. **37**, 4257.
ROBERTS, J. D., SIMMONS, H. E., CARLSMITH, L. A. en VAUGHAN, C. W. (1953). J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3290.
ROBERTS, J. D., SEMENOW, D. A., SIMMONS, H. E. en CARLSMITH, L. A. (1956). J. Amer. Chem. Soc. **78**, 601.
ROELFSEMA, W. A. (1972). Proefschrift, Wageningen.
ROELFSEMA, W. A. en HERTOG, H. J. DEN (1967). Tetrahedron Letters, 5089.
SANDERS, G. M., DIJK, M. VAN en HERTOG, H. J. DEN (1972). Tetrahedron Letters, 4717 (ref. 3).
SHEPHERD, R. G. en FEDRICK, J. L. (1965), in KATRITZKY, A. R.: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) **4**, a: 196; b: 204.
STAAB, H. A. (1960). 'Einführung in die theoretische organische Chemie' (Zweite Auflage, Weinheim/Bergstr.), 586.
STREEF, J. W. en HERTOG, H. J. DEN (1966). Rec. Trav. Chim. **85**, 803.
STREEF, J. W. en HERTOG, H. J. DEN (1968). Tetrahedron Letters, 5945.
TALIK, T. (1963). Roczniki Chem. **37**, 69.

TUPITSYN, I. F. en SEMENOVA, N. K. (1962). Tr., Gos. Inst. Prikl. Khim. **49**, 120. (C. A. **60** (1964), 6721b).
VALK, J. DE en PLAS, H. C. VAN DER (1972). Rec. Trav. Chim. **91**, 1414.
VOGEL, A. I. (1961). 'A Textbook of practical organic Chemistry' (3rd ed., London), 848.
WEST, R. en BOUDJOUK, P. (1973). J. Amer. Chem. Soc. **95**, 3987.
WITTIG, G. en HOFFMANN, R. W. (1962). Chem. Ber. **95**, 2729.
WOTIZ, J. H. en HUBA, F. (1959). J. Org. Chem. **24**, 595.
ZOLTEWICZ, J. A., GRAHE, G. en SMITH, C. L. (1969). J. Amer. Chem. Soc. **91**, 5501.
ZOLTEWICZ, J. A. en HELMICK, L. S. (1972). J. Amer. Chem. Soc. **94**, 682.
ZOLTEWICZ, J. A., HELMICK, L. S., OESTREICH, T. M., KING, R. W. en KANDETZKI, P. E. (1973). J. Org. Chem. **38**, 1947.
ZOLTEWICZ, J. A. en NISI, C. (1969). J. Org. Chem. **34**, 765.
ZOLTEWICZ, J. A. en SMITH, C. L. (1966). J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4766.

CURRICULUM VITAE

Overeenkomstig de wens van de Faculteit der Landbouwwetenschappen volgt hier een kort overzicht van mijn academische studie.

Na in 1962 het eindexamen HBS-b te hebben afgelegd aan de Chr. HBS 'Charlois' te Rotterdam, begon ik in september van dat jaar met mijn studie in de scheikunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden. Het kandidaatsexamen (letter f) werd in maart 1966 afgelegd. De studie werd voortgezet met als hoofdvak organische scheikunde (Prof. Dr. E. C. Kooyman), bijvak anorganische scheikunde (Dr. W. L. Groeneveld) en tweede bijvak heterogene katalyse (Prof. Dr. W. M. H. Sachtler). Het doctoraalexamen werd afgelegd in april 1969.

Tijdens de laatste studieperiode was ik van 1 augustus 1967 tot 31 juli 1969 als leraar scheikunde verbonden aan het Chr. Atheneum 'Blaise Pascal' te Spijkenisse.

Op 1 mei 1969 trad ik in dienst bij de Nederlandse Organisatie voor zuiver-wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.) als wetenschappelijk medewerker bij de werkgroep van Prof. Dr. H. J. den Hertog van de Werkgemeenschap voor Heterocyclische Chemie van de Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland (S.O.N.). Sinds 1 november 1973 ben ik, eveneens als wetenschappelijk medewerker, verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in genoemd laboratorium en geschiedde onder leiding van Prof. Dr. H. J. den Hertog. Daarnaast verleende ik assistentie op de studentenpraktika in verschillende studiefasen.

Op deze plaats wil ik allen, die door stimulerende gesprekken of metterdaad hebben meegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift daarvoor hartelijk danken. In de eerste plaats gaat mijn dank daarbij uit naar mijn promotor, Prof. Dr. H. J. den Hertog.

Alle leden van de vakgroep Organische Chemie ben ik zeer erkentelijk voor hun waardevolle medewerking en de prettige manier waarop zij die hebben verleend.

Ook de enthousiaste medewerking van Mej. M. Engel in het kader van haar ingenieurspraktikum heeft een positieve bijdrage opgeleverd voor dit proefschrift.

Het manuscript kwam tot stand dank zij de medewerking van mevrouw M. Snell, die de tekst typte en van de heer A. Schuchhard, die de tekeningen vervaardigde.

De i.r.-spectra werden opgenomen door de heren E. Vleeming en A. van Veldhuizen; de p.m.r.-spectra door laatstgenoemde en Dr. P. Smit, die ook assisteerden bij de interpretatie ervan. Adviezen voor de g.l.c.- en d.l.c.-analyses waren afkomstig van de heer W. Ch. Melger. De d.l.c.-platen werden vervaardigd door de heer G. P. Lelyveld. De massaspectra zijn opgenomen en deels geïnterpreteerd door Drs. C. A. Landheer. De microanalyses werden uitgevoerd door de heren W. P. Combé en A. Koudijs.